

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

und

aus dem Institut für Strahlenbiologie und medizinische
Isotopenanwendung der Universität in Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. E. H. Gaul

**Der Einfluß von Endoxan®
und Macrodex 6⁰/₀® auf die
Phagozytosefunktion
des retikuloendothelialen Systems
unter besonderer Berücksichtigung
der Testmethode und ihrer Grenzen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Margot Beinke

aus Rinteln/Weser

Marburg 1967

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

und

aus dem Institut für Strahlenbiologie und medizinische
Isotopenanwendung der Universität in Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. E. H. Graul

**Der Einfluß von Endoxan[®]
und Macrodex 6⁰/o[®] auf die
Phagozytosefunktion
des retikuloendothelialen Systems
unter besonderer Berücksichtigung
der Testmethode und ihrer Grenzen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg



vorgelegt von

Margot Beinke

aus Rinteln/Weser

Marburg 1967

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 28. 11. 1967
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr.med. R. Siegert
Referent: Prof. Dr.med. H.-J. Streicher
Correferent: Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. E.H.Graul



INHALTSVERZEICHNIS

A. ALLGEMEIN	1
1. Zweck und Aufgabe des Buches	1
2. Begründung der Notwendigkeit	2
3. Umfang und Grenzen	3
4. Methodik	4
5. Quellen und Literatur	5
B. THEORETISCHE GRUNDLAGEN	6
1. Die Bedeutung der Ethik	6
2. Die Entwicklung der Ethik	7
3. Die verschiedenen Ethiken	8
4. Die praktische Ethik	9
5. Die angewandte Ethik	10
C. PRAKTIISCHE ANWENDUNG	11
1. Die Ethik in der Pädagogik	11
2. Die Ethik in der Medizin	12
3. Die Ethik in der Politik	13
4. Die Ethik in der Wirtschaft	14
5. Die Ethik in der Kunst	15
6. Die Ethik in der Wissenschaft	16
7. Die Ethik in der Religion	17
8. Die Ethik in der Philosophie	18
9. Die Ethik in der Literatur	19
10. Die Ethik in der Geschichte	20
11. Die Ethik in der Soziologie	21
12. Die Ethik in der Psychologie	22
13. Die Ethik in der Biologie	23
14. Die Ethik in der Geographie	24
15. Die Ethik in der Astronomie	25
16. Die Ethik in der Meteorologie	26
17. Die Ethik in der Botanik	27
18. Die Ethik in der Zoologie	28
19. Die Ethik in der Mineralogie	29
20. Die Ethik in der Geologie	30
21. Die Ethik in der Archäologie	31
22. Die Ethik in der Epigraphik	32
23. Die Ethik in der Numismatik	33
24. Die Ethik in der Paläontologie	34
25. Die Ethik in der Ethnologie	35
26. Die Ethik in der Linguistik	36
27. Die Ethik in der Literaturwissenschaft	37
28. Die Ethik in der Kunstwissenschaft	38
29. Die Ethik in der Musikwissenschaft	39
30. Die Ethik in der Theaterwissenschaft	40
31. Die Ethik in der Filmwissenschaft	41
32. Die Ethik in der Medienwissenschaft	42
33. Die Ethik in der Informationswissenschaft	43
34. Die Ethik in der Kommunikationswissenschaft	44
35. Die Ethik in der Sozialwissenschaft	45
36. Die Ethik in der Politikwissenschaft	46
37. Die Ethik in der Rechtswissenschaft	47
38. Die Ethik in der Wirtschaftswissenschaft	48
39. Die Ethik in der Ingenieurwissenschaft	49
40. Die Ethik in der Naturwissenschaft	50
41. Die Ethik in der Technikwissenschaft	51
42. Die Ethik in der Umweltwissenschaft	52
43. Die Ethik in der Gesundheitswissenschaft	53
44. Die Ethik in der Sportwissenschaft	54
45. Die Ethik in der Pädagogik	55
46. Die Ethik in der Erziehungswissenschaft	56
47. Die Ethik in der Psychologie	57
48. Die Ethik in der Biologie	58
49. Die Ethik in der Geographie	59
50. Die Ethik in der Astronomie	60
51. Die Ethik in der Meteorologie	61
52. Die Ethik in der Botanik	62
53. Die Ethik in der Zoologie	63
54. Die Ethik in der Mineralogie	64
55. Die Ethik in der Geologie	65
56. Die Ethik in der Archäologie	66
57. Die Ethik in der Epigraphik	67
58. Die Ethik in der Numismatik	68
59. Die Ethik in der Paläontologie	69
60. Die Ethik in der Ethnologie	70
61. Die Ethik in der Linguistik	71
62. Die Ethik in der Literaturwissenschaft	72
63. Die Ethik in der Kunstwissenschaft	73
64. Die Ethik in der Musikwissenschaft	74
65. Die Ethik in der Theaterwissenschaft	75
66. Die Ethik in der Filmwissenschaft	76
67. Die Ethik in der Medienwissenschaft	77
68. Die Ethik in der Informationswissenschaft	78
69. Die Ethik in der Kommunikationswissenschaft	79
70. Die Ethik in der Sozialwissenschaft	80
71. Die Ethik in der Politikwissenschaft	81
72. Die Ethik in der Rechtswissenschaft	82
73. Die Ethik in der Wirtschaftswissenschaft	83
74. Die Ethik in der Ingenieurwissenschaft	84
75. Die Ethik in der Naturwissenschaft	85
76. Die Ethik in der Technikwissenschaft	86
77. Die Ethik in der Umweltwissenschaft	87
78. Die Ethik in der Gesundheitswissenschaft	88
79. Die Ethik in der Sportwissenschaft	89
80. Die Ethik in der Pädagogik	90
81. Die Ethik in der Erziehungswissenschaft	91
82. Die Ethik in der Psychologie	92
83. Die Ethik in der Biologie	93
84. Die Ethik in der Geographie	94
85. Die Ethik in der Astronomie	95
86. Die Ethik in der Meteorologie	96
87. Die Ethik in der Botanik	97
88. Die Ethik in der Zoologie	98
89. Die Ethik in der Mineralogie	99
90. Die Ethik in der Geologie	100

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
I. <u>Geschichtlicher Überblick über Morphologie und Funktion des RES</u>	1
II. <u>Problem und Fragestellung</u>	3
1. Die Phagozytose und ihre medikamentöse Beeinflussung	3
2. Art der Funktionshemmung	3
3. Bedeutung einer Funktionshemmung	3
B. Allgemeiner Teil	4
I. <u>Die Phagozytose</u>	4
1. Aufgaben und morphologisches Substrat	4
2. Die Phagozytose als Grenzflächenproblem	5
3. Die einzelnen Stufen der Phagozytose	5
II. <u>Pharmakologische Eigenschaften und klinische Bedeutung von Endoxan und Macrodex 6%</u>	7
1. Endoxan	7
2. Macrodex 6%	10
III. <u>Möglichkeiten von Funktionsuntersuchungen des RES</u>	13
1. Untersuchungen der Eliminationsgeschwindigkeit, ihre Fehler und Nachteile	13
2. Blockadeversuche, Gründe ihres Scheiterns	14
3. Fehler, Nachteile und Störfaktoren bisheriger Methoden	16

C.	Spezieller Teil	19
I.	<u>Grundlagen zur Methodik</u>	19
	1. Messung der Blutelimination mit organischen Substanzen	19
	2. Messung der Organaktivität zur Beurteilung der RES-Dynamik	22
II.	<u>Eigene Versuche</u>	22
	1. Herstellung der Testlösung	22
	a) Markierung des Proteins mit ^{131}J	22
	b) Denaturierung der markierten Albuminlösung	23
	c) Einstellung der injektionsfertigen Lösung	25
	2. Apparatur zur Messung der Aktivitäten	25
	3. Vorversuche zur Medikamentdosierung	26
	4. Durchführung der Hauptversuche	27
	a) Vorbereitung der Tiere	27
	b) Versuche mit denaturiertem ^{131}J -Humanalbumin	29
	5. Ergebnisse	30
	a) Blutaktivität	30
	b) Leberaktivität während der Speicherung	32
	c) Leberaktivität während der Entspeicherung	49
III.	<u>Diskussion der Ergebnisse</u>	60
	1. Wirkung von Endoxan und Macrodex 6% auf die Phagozytosefunktion des Leber-RES beim Kaninchen	60
	2. Grenzen der Methode	63
	3. Bedeutung der Methode und ihrer Ergebnisse für die RES-Funktion beim Menschen	67

D. Zusammenfassung	69
E. Literaturverzeichnis	72

A. Einleitung

I. Geschichtlicher Überblick über Morphologie und Funktion des RES

Mit dem überzeugenden Nachweis einer Phagozytose durch Zellelemente leitete METSCHNIKOFF (1883) die Erforschung des retikuloendothelialen Systems ein. KIYONO (1914) stellte nach umfangreichen Farbstoffspeicherungsversuchen eine Stufenleiter der Speicherung auf, die abgesehen von geringfügigen Modifikationen durch FRESSEN (1946/47, 1954) und LETTERER (1959) noch heute gültig ist und wie folgt lautet:

1. Endothelien der Blut- und Lymphgefäße.
 2. Fibrozyten.
 3. Retikulumzellen in Milzpulpa und lymphatischem Gewebe.
 4. Retikuloendothelien der Lymphsinus, der Blutsinus in der Milz, der Leberkapillaren, der Kapillaren des Knochenmarks.
 5. Histiozyten.
 6. Splenozyten und Monozyten.
- (3 und 4 : RES im engeren Sinne)

ASCHOFF (1924) erkannte die Wirkungsgemeinschaft dieser Zellen und schloß sie, wenn auch die einzelnen Glieder weit über den Körper verstreut sind, zu einem funktionellen System zusammen, das er retikuloendotheliales System (RES) nannte. Er gab die erste Übersicht über Morphologie, Pathologie, Physiologie und Pathophysiologie des RES.

Nach FRESSEN (1946/47, 1954) besteht das RES aus einem einheitlichen retikulär-synzytial-fibrillären Zellverband unter Ausschluß der Fibrozyten, des allgemeinen Gefäßendothels und der Glomerulusdeckzellen. Als Strukturmerkmal und damit Erkennung der Zugehörigkeit zum RES dient die Silberimprägnationsmethode. ROHR (1940)

gab anhand der Retikulumzellen des Knochenmarks eine morphologische Einteilung, die im wesentlichen den Zellaufbau in den entsprechenden Organen aufzeigt und folgendermaßen lautet:

1. Phagozytierende Retikulumzellen mit kleinem exzentrischen Kern und unregelmäßigem unscharfen Plasmaleib.
2. Lymphoide Retikulumzellen als Grundelement des retikulären Stromas.
3. Plasmazelluläre Retikulumzellen mit basophiler Plasmafärbung.
4. Jugendliche Retikulumzellen mit größerem lockeren Kern und feiner Granulierung.

Die Zellelemente des RES stehen zusammen mit den frei im Blut kreisenden Zellen des leukozytären Organs im Dienste der Abwehr. Die Hauptfunktionen des RES bestehen in der Phagozytose und Speicherung, der zellulären Infektabwehr, der Antikörperbildung und der Hämolysinbildung. Die lymphoiden Retikulumzellen wandeln sich wahrscheinlich auf einen entsprechenden Reiz hin zu den phagozytierenden Retikulumzellen um. Die plasmazellulären Retikulumzellen bilden Plasmaeiweißkörper und Antikörper. Sie zeigen als einzige nie Phagozytose. Die jugendlichen Retikulumzellen sind die Ausgangsgewebe für phagozytierende und Globulin-bildende Zellen (Plasmazellen). Zwischen den beiden letzten Zelltypen besteht eine synergistische Funktionsteilung, die die bekannten Erscheinungen erklärt, daß eine Blockierung oder Schädigung der speichernden Retikulumzellen die anderen Funktionen des RES nicht entscheidend stören kann. (BIELING und ISAAC 1922, SIEGMUND 1922, FREUND 1932, RANERATH und SCHLESINGER 1932, HANKE 1932, 1933).

II. Problem und Fragestellung

1. Die Phagozytose und ihre medikamentöse Beeinflussung

Als wichtiger Teilfunktionen des RES haben wir uns der Phagozytose und Speicherung zugewandt. Im Rahmen dieser Arbeit wollen wir versuchen, ob es gelingt, mit allgemein anerkannten Medikamenten wie MACRODEX 6 %^{R 1)} und ENDOXAN^{R 2)} diese Funktionen des RES zu beeinflussen, bzw. ob es eine gesicherte Methode gibt, irgendwelche Veränderungen im Reaktionsablauf der Phagozytoseleistung isoliert zu erfassen.

2. Art der Funktionsuntersuchung

Die bisher bekannten Methoden zur Prüfung der Speicherkapazität des RES, die in dem entsprechenden Kapitel aufgeführt werden, haben verschiedene Nachteile. Wir haben deshalb eine Methode benutzt, bei der durch direkte Messung am Erfolgsorgan Störungsquellen nach Möglichkeit ausgeschaltet werden können, und die zudem die Untersuchung des RES am lebenden, nicht narkotisierten Tier gestattet.

3. Bedeutung einer Funktionshemmung

Mit unseren Versuchen wollen wir zu einer Klärung der Frage beitragen, ob es gelingt, durch Applikation bestimmter Medikamente die Abwehrfunktionen des Organismus spezifisch zu drosseln, wobei der Phagozytoseleistung wie erwähnt eine entscheidende Bedeutung zukommt.

Im Falle der positiven Beantwortung dieser Frage sind bei der therapeutischen Anwendung der zu untersuchenden

1) Warenzeichen der Knoll A.-G.

2) Warenzeichen der Asta-Werke A.-G.

Medikamente folgende Wirkungsmöglichkeiten zu berücksichtigen:

- a) Als Nebenwirkung kann es zu einer Schwächung der allgemeinen Abwehr, insbesondere derjenigen gegen Bakterien sowie zu einer Schädigung von Knochenmark und Leber kommen, die neben den erwünschten Effekten (Tumورهemmung bzw. Volumenauffüllung) therapeutische Beachtung finden müssen.
- b) Die vorübergehende Schwächung oder Ausschaltung des Immunitätssystems ermöglicht Homo- oder sogar Heterotransplantationen, wenn wir annehmen - was allerdings keineswegs gesichert ist - , daß die Antikörperbildung des RES und die Hemmung der Phagozytoseleistung parallel gehen.

B. A l l g e m e i n e r T e i l

I. Die Phagozytose

1. Aufgaben und morphologisches Substrat

Phagozytose und Speicherung sind innerhalb der Funktionsleistungen des RES von größter Bedeutung. Sie sind die Ausgangspunkte für die Erscheinungen der zellulären Infektabwehr, der Antikörperbildung und der Beseitigung von Zelltrümmern, kurz, für alle immunbiologischen Abläufe (CANNON, SULLIVAN und NECKERMANN 1932).

Befähigt zur Phagozytose sind im kreisenden Blut die ausgereiften polymorphkernigen Granulozyten (Mikrophagen). Eosinophile Granulozyten phagozytieren nur gering, während Promyelozyten, Myeloblasten und Lymphozyten überhaupt keine derartige Funktion zeigen. Die Monozyten verhalten sich unterschiedlich. (SCHWARZ 1914, WEINBERG und SEGUIN 1915, MC JUNKIN 1919, JACOBSTHAL 1921, ARNETH 1920, 1925, PONDER 1928, V. KRESS 1932,

RISCHKE 1934, STOCKINGER u. MAASSEN 1935, HUDDLESON u. MUNGER 1936, STRUMIA u. BOERNER 1937, HERTZOG 1938, HIRSCHBERG 1938, SASLAV u. DOAN 1947, JERSILD 1948, BRAUDE, FELTES u. BROOKS 1954).

Im Rahmen des RES leisten die Retikuloendothelialzellen als Makrophagen Phagozytose.

2. Die Phagozytose als Grenzflächenproblem

Seit den ersten experimentellen Untersuchungen von METSCHNIKOFF (1883) ist es zu zahlreichen Untersuchungen und Veröffentlichungen gekommen, die sich mit den Grundlagen der zellulären Abwehrvorgänge und insbesondere mit der Phagozytose befassen.

Der Vorgang der Phagozytose kann u.a. unter dem Gesichtspunkt der Oberflächenprobleme betrachtet werden (NETTER 1959). Danach ist die Phagozytoseleistung eine Frage der Oberflächenspannung zwischen den beteiligten Zellen und dem phagozytierbaren Agens und von physikalischen Bedingungen oft mehr als von Lebensvorgängen der Zellen abhängig. Bezüglich der Phagozytosefähigkeit der Retikuloendothelzellen, die einer in-vivo-Betrachtung und in-vitro-Untersuchung nicht zugänglich ist, lassen sich grundsätzlich die gleichen Mechanismen wie bei den Blutgranulozyten zugrunde legen.

3. Die einzelnen Stufen der Phagozytose

Im einzelnen läßt sich der Vorgang der Phagozytose folgendermaßen darstellen:

Zu Beginn steht eine Migration des Phagozyten in Richtung des Reizstoffes auf Grund einer Reduzierung der Oberflächenspannung zwischen Phagozyt und zu absorbierendem Partikel. Diese Phase kann durch unspezifische Serumfaktoren, sog. Opsonine oder Phagocytosis-promoting-factor (TULLIS u. SURGENOR 1956) genannt, beschleunigt werden. Bei diesen Stoffen handelt es sich

wahrscheinlich um Eiweißkörper' aus der Gruppe der Globuline, die die zu absorbierenden Partikel mit einem Eiweißfilm überziehen und somit die Spannung zwischen Phagozyt und Partikel herabsetzen (MUDD, MC CUTCHEON u. LUCKÉ 1934). Im Anschluß an diese Phase der Migration werden nach erfolgtem Kontakt größere Partikel von den Leukozyten umflossen, kleinere Teilchen sinken schlagartig in das Plasma ein (V. PHILIPSBORN 1924, LUBARSCH 1925, HIRSCH 1956). Diese Phasen der Migration und der Inkorporierung folgen wahrscheinlich ausschließlich physikalischen Gesetzen. Die von vielen Autoren (SAVCHENKO 1910, HAMBURGER 1912, RHUMBLER 1914, FENN 1921/22, PONDER 1928, MUDD u. MUDD 1933, ELLINGER 1937) untersuchten und zur Grenzflächentheorie erhobenen Erscheinungen wurden von MUDD, MC CUTCHEON u. LUCKÉ (1934) folgendermaßen erklärt: eine Phagozytose findet dann statt, wenn die Spannung zwischen Partikel und Serum einerseits die Spannung zwischen Partikel und Phagozyt und Phagozyt und Serum andererseits übertrifft, so daß der Phagozyt in die Partikel-Serum-Grenzfläche hineingezogen wird. Diesem zweiphasigen Ablauf, der zur passiven Einverleibung des Partikels führt und ohne erhöhte Stoffwechselleistung mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch einhergeht (ADO 1933), folgt die dritte Phase der Phagozytose, die mit dem Abbau der phagozytierten Substanz eine aktive Stoffwechselleistung und -steigerung darstellt (BALDRIGE u. GÉRARD 1933, BECKER u. FISCHER 1957). Sie setzt einen biologisch intakten Phagozyten voraus.

Es ist wichtig zu erwähnen, daß die funktionelle Aktivität eines Phagozyten nicht an der eigentlichen Phagozytose, d.h. der passiven Einverleibung meßbar ist, sondern nur an dem Verhalten und der Geschwindigkeit des enzymatischen Abbaues, also der geschilderten dritten Phase der Phagozytose. Einen Beweis bieten die Versuche und Untersuchungen von GORDON, COOPER u. MILLER (1955), die zeigen, daß das mit Röntgenstrahlen (800r Ganzkörper) geschädigte RES vom Kaninchen eine Inokulation von Klebsiellen zwar mit einer passageren

Phagozytose der Keime beantwortet, der dann auftretenden Septikämie jedoch nicht gewachsen ist, da die Bakterien die Phagozyten mit ungestörter Vitalität verlassen. Die intakten Kontrolltiere jedoch überleben die Bakteriämie, da sie die einmal phagozytierten Keime auch zerstören können. Eine meßbare Beschleunigung der ersten Stufen der Phagozytose kann also nicht als Stimulation der vitalen Zellfunktion gedeutet werden. Es bleibt offen, ob bei der beschleunigten Absorption innerhalb der ersten Phasen der Phagozytoseaktivität eine gestörte Zellgrenzflächenstruktur ausschlaggebend ist oder ob Potentialveränderungen innerhalb des Serums ausgelöst durch Endotoxine oder Menkinstoffe maßgebend sind. Für beide Ansichten bestehen Hinweise (zit.n. HESS 1960). Der Gesamtvorgang der Speicherung und Entspeicherung ist nicht nur ein mechanisch zellulär ablaufendes Phänomen, er unterliegt vielmehr wohl auch zentralen Steuerungsvorgängen (HESS 1960, BÜSSEMAKER 1962).

II. Pharmakologische Eigenschaften und klinische Bedeutung von Endoxan und Macrodex 6%

Endoxan und Macrodex 6 %, die Medikamente, die wir zur Beeinflussung des RES benutzten, sind Substanzen, die seit langem als Cytostatikum bzw. als Plasmaexpander in der klinischen Therapie mit Erfolg angewandt werden.

1. Endoxan

Endoxan, seiner chemischen Struktur nach ein Cyclophosphamidester, ist ein Krebs-Chemotherapeutikum, das unter Anwendung des "Transportform-Wirkform"-Prinzips aus dem Stickstoff-Lost entwickelt wurde. Erst im biologischen Milieu der Zelle entsteht aus einer inaktiven Trägersubstanz die eigentliche Wirkform, die schädigend für Morphologie und Funktion der Zelle ist. Grundlage

für die Verwendung in der Tumor-Therapie ist vor allem die Wirkung auf den Ruhekern teilungsaktiver Gewebe im Sinne einer Verhinderung des Mitoseeintritts. Dabei werden unterschiedslos alle teilungsaktiven Körpergewebe, insbesondere Knochenmark, lymphatisches Gewebe, Darmepithel und Spermatogenese beeinflusst (SCHMIDT u. SCHENNETTEN 1956).

Als Cytostatikum hat Endoxan keimzellmutative, körpercarcinogene und carcinolytische Wirkung. Da die bisher aufgedeckten Unterschiede im Stoffwechsel des Krebses gegenüber anderen Geweben nur quantitativer Natur sind, kann aber keine echte Tumorspezifität des Cytostatikums erwartet werden. Es wird bei seiner Anwendung lediglich ein ubiquitär vorkommendes Stoffwechselprinzip beeinflusst (EGER, KALLENBACH u. SCHATTENFROH 1962).

Als Indikation für eine Therapie werden vor allem Wucherungen des lymphoretikulären Gewebes und des plasmazellulären Retikulumsystems genannt, wobei die Wirkung weniger auf die Zell- als vielmehr auf die Plasmaeiweißproduktion gerichtet ist (GERHARTZ, ALGENSTAEDT u. KESSEL 1960). Es findet daher besonders Anwendung bei der Therapie von Lymphogranulomatosen, Plasmocytomen, Retothelsarkomen, lymphoiden Retikulosen und chronisch-lymphatischen Leukämien (SCHMIDT u. SCHENNETTEN 1956, SELLEI u. ANTALÓCZY 1956, GRUPPER u. COMMISSIONAT 1957).

Bei klinischer Anwendung führt Endoxan wie alle cytostatischen Wirkstoffe in hoher Dosierung zu toxisch bedingten Nebenwirkungen. Bei Dauerbehandlung kann es zu Hämopoese^ehemmung mit erheblicher Leukopenie, zu Haarausfall und zu petechialen Blutungen der Blasen-schleimhaut kommen (GERHARTZ, ALGENSTAEDT u. KESSEL 1960, MÜLLER 1960, BAUMANN 1960). Leberzellschädigungen und Funktionsstörungen sind bisher selten beobachtet worden (GERHARTZ 1961/62). Die Schädigung bleibt offenbar im unterschwelligen Bereich und macht sich

beim Menschen möglicherweise in Nebenerscheinungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen bemerkbar oder wirkt sich lediglich dadurch aus, daß der Organismus gegen Zweitschädigungen anfälliger wird, die unspezifische Resistenz also herabgesetzt ist (EGGER, KALLENBACH u. SCHATTFROH 1962). Weitere allgemeine Nebenerscheinungen sind Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen usw. (GERLICH 1960). Die Toxizität ist infolge Kumulation bei täglichen Gaben kleiner Dosen besonders hoch. Eine Stoßtherapie mit hohen Dosen in entsprechend längeren Zeitabständen wird dagegen besser vertragen und garantiert obendrein einen ausreichend hohen Blutspiegel des Endoxans (DRUCKREY, STEINHOFF, NAKAYAMA, PREUSSMANN u. ANGER 1963).

Betrachten wir die Wirkung des Endoxans auf die Funktionsleistung des RES, so lassen sich anhand der Literatur folgende Aussagen machen: fraktionierte Gabe und Stoßtherapie von Endoxan beim Tier führen zwar vorübergehend zu einer vollständigen Unterdrückung bzw. zu einer fast völligen Hemmung der Antikörperproduktion (LUTZMANN u. DEPPE 1962, STENDER, STRAUCH, WINTER u. TEXTOR 1963, BERENBAUM u. BROWN 1964), jedoch erholen sich die lymphoiden Retikulumzellen rasch. In dem geschädigten Gewebe ist nicht nur die Proliferation der Antikörper-bildenden Zellen vermindert, sondern auch die Zellen, die schon spezifische Globuline bilden, die Plasmazellen und deren direkte Vorstufe, werden schwer geschädigt. Einer Schädigung der phagozytierenden Zellsysteme, die das korpuskuläre Antigen aufschlüsseln, kommt nur eine untergeordnete Bedeutung zu, da die volle Wirkung auch dann eintritt, wenn die Phagozytosephase abgeschlossen ist (STENDER, STRAUCH, WINTER u. TEXTOR 1963). Ferner kann es infolge Ausschwemmungssperre zu Leukopenie mit relativer Lymphozytose kommen. Im Knochenmark findet man dann lebhaftere Zellproliferation mit überstürzter Leukopoese sowie Reifungsstörungen der Granulopoese (DROSTE, DORSZEWSKI u. KOCH 1959, LAMBERS 1961).

Bezüglich der Wirkung des Endoxans auf das Überleben von Transplantaten sind zahlreiche tierexperimentelle sowie auch Versuche beim Menschen vorgenommen worden. Dabei zeigt sich übereinstimmend, daß die Überlebenszeit der übertragenen Gewebe verlängert wird. Bei histologischen Untersuchungen findet man bei Kontrolltieren eine Vermehrung sekundärer Zentren in Milz und Lymphknoten sowie eine gesteigerte Mitoseaktivität im Gegensatz zu den mit Endoxan behandelten Tieren. Dies ist als direkter und spezifischer Effekt von Endoxan auf die immunbiologischen Mechanismen und nicht als unspezifische Hemmung auf Grund toxischer Wirkungen anzusehen (SUTTON, GRIFFITH u. PRESTON 1961, LAURENTACI u. NERINI 1962, JONES, BRODY, ONEAL u. HAINES 1963, PARSON, MARKLAND, RAPER u. FOX 1963, BERENBAUM u. BROWN 1964, MAC PHEE u. WRIGHT 1964).

2. Macrodex 6 %

Macrodex 6 % ist die wässrige Lösung eines aus Glucose-Molekülen aufgebauten Polysaccharids (Dextran) bestimmter Gestalt und Molekulargewichtsverteilung. Das klinische Präparat enthält außer 6 % der Substanz geringe Mengen Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Chlor und Lactat (FOX, WINFIELD, SLOBODY u. LATTIMER 1952).

Macrodex 6 % eignet sich sehr gut zur Auffüllung des Plasmavolumens. Nach einer Infusion kommt es, auch bei normalem Volumen, zu einer Zunahme der Plasmamenge um das eineinhalbfache der infundierten Menge. Plasma und Blutzusammensetzung bleiben von einem vorübergehenden Verdünnungseffekt abgesehen unverändert. Auch die Regeneration verlorengegangener Blutbestandteile wird nicht gehemmt. Die Wirkungsdauer beträgt 12 bis 18 Stunden. Der größte Teil wird durch die Nieren ausgeschieden, während geringe Mengen im

Gewebe abgelagert und nur langsam abgebaut werden (SCHWARTZKOPF 1962).

Macrodex 6 % wird in erster Linie zur Therapie des Volumenmangelschocks angewandt, darüber hinaus findet es Anwendung nach Verbrennungen, in Verbindung mit chirurgischen Operationen, in der inneren Medizin bei Fällen mit Hypoproteinämie, reduziertem kolloidosmotischen Druck und Ödemen (GRÖNWALL 1957). Nachteilige Wirkungen der Substanz auf die Funktion parenchymatöser Organe sind nicht bekannt. Sie kann jedoch Antigeneigenschaften besitzen, die vom Reinheitsgrad des Präparates abhängig zu sein scheinen (zit. n. KUSCHINSKY u. JÜLLMANN 1964). Unter Mißachtung der Hypovolämie kann allerdings eine Fülle von Regulationen und Reaktionen das Bild bestimmen und zu einer falschen Beurteilung führen.

Grobe funktionelle Schädigungen des RES nach Gaben von Macrodex 6 % sind bisher nicht beobachtet worden. Jedoch wurden in Verbindung mit der Frage, wie der Körper auf fremde Kolloidlösungen reagiert, wie er sie abbaut und ausscheidet, zahlreiche Untersuchungen durchgeführt. Dabei ergab sich, daß ein dem Organismus angebotenes Kolloid umso leichter eliminiert wird, je ähnlicher seine chemische Struktur der der körpereigenen Kolloide steht. Je größer dagegen die Differenz ist, desto eher kann es infolge Anhäufung in den Organen zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Zu einer Zeit, als das Molekulargewicht von Dextran noch nicht sicher eingestellt werden konnte und höhermolekulare Anteile enthielt, haben TURNER, BUTLER, SMITH u. SCUDDER (1949) bei Hunden und Kaninchen Hyperplasien des RES in der Milz und Lebernekrosen festgestellt. Diese Befunde konnten später nicht bestätigt werden. Lediglich eine verminderte Aufnahme von Glycogen einige Tage nach Dextranbehandlung wurde von FRIEDRICH, SCHAUTZ u. DU MONT (1952) beobachtet. PERSSON (1952) fand in der Leber Dextraneinschlüsse, die nach 48 Stunden am deutlichsten hervortraten und zwei Tage später ver-

schwunden waren. Ähnliche Beobachtungen konnten in der Milz, an Granulozyten, in Lymphknoten und anderen Organen gemacht werden. Eine besonders schnelle Aufnahme der Substanz und kurze Verweildauer zeigen die Kupfferschen Sternzellen, in denen keinerlei Veränderungen hinterlassen werden. Bestätigt werden konnten diese Ergebnisse über Verteilung und Abbau des Dextrans mittels ^{14}C -markierter Moleküle (TERRY, QUILLE, GOLODETZ, PHILIPS u. WHITE 1953). Man kann also sagen, daß der Dextran-Stoffwechsel für einen kurzen Zeitraum mit dem des RES in dichter Verbindung steht, detaillierte Angaben über den Abbau aber nicht gemacht werden können.

Weiterhin besteht die Frage, ob infolge von Dextran-aufnahme das RES zeitweise so stark blockiert wird, daß die Antikörperbildung beeinflußt wird. Untersuchungen von KLEMENCIC u. SJÖSTRÖM (1953), die Kaninchen vor und während einer Behandlung mit Dextran-Infusionen mit Pneumokokken infizierten, konnten gegenüber der unbehandelten Tierserie keine Hemmung der Antikörperbildung feststellen.

Um zu untersuchen, ob die Aufnahme von Dextran eine mehr allgemeine Hemmung des RES verursacht, hat FRIMMER (1953) mit Polyphosphat als Testsubstanz quantitative und funktionelle Blockadeuntersuchungen vorgenommen. Nach einer Blockade mit Indian ink, heterologem Plasma, PVP und Dextran hat der Autor eine vorübergehende Reduzierung des Eliminationsvermögens beobachtet. Ein Minimum wird wenige Tage nach der Injektion erreicht. Diese Ergebnisse stimmen mit denen durch histochemische Methode gewonnenen überein (GRÖNWALL 1957). Andere Autoren (STREICHER, KIRMES u. EBERHARDT 1965), die die Funktion des Organismus, auf Reize hin Leukozyten zu mobilisieren, untersuchten, fanden, daß die Leukozytenausschwemmung nach Infusionen von Dextranlösungen in Abhängigkeit von der Dosierung für etwa 48 bis 60 Stunden gehemmt wird.

III. Möglichkeiten von Funktionsuntersuchungen des RES

1. Untersuchungen der Eliminationsgeschwindigkeit, ihre Fehler und Nachteile

Die Funktionsleistungen des RES sind mit Hilfe zahlreicher experimenteller Funktionsproben untersucht worden. In überwiegendem Maße wurde dabei die Phagozytose- und Speicherefähigkeit in Angriff genommen, indem auf indirektem Wege die Eliminationsgeschwindigkeit der verschiedensten Speichersubstanzen aus dem heranföührenden Blutstrome gemessen wurde.

Die ältesten Eliminationsproben zur Untersuchung des intakten RES wurden mit injizierten Farbstoffen gemacht, wie Kongorot, Trypanblau, Evansblau und Karmin (SIEGMUND 1922, V. JANSKO 1927, SCHÖNING 1929, MISCHTSCHENKO 1929, FREUND 1932, LETTERER 1933, HELD 1933, KOGA 1933, HYMAN u. PALDINO 1954). Es folgten ebenfalls zu quantitativen Studien Untersuchungen der Eliminationsfähigkeit des RES mit Kolloidspeicherstoffen wie kolloidalem Gold (V. JANSKO 1931), kolloidalem Eisensaccharat und Mangandioxyd (DRINKER u. SHAW 1921, BIELING u. ISAAC 1922, ZACHERL 1929, SHEPPARD, WELLS, HAHN u. GOODELL 1947, GABRIELI u. HOLMGREN 1952) und mit Thoriumdioxyd (BAUMANN u. SCHILLING 1931). Letztere Substanz konnte zudem histologisch, röntgenologisch und autoradiographisch nachgewiesen werden. Mit der Entwicklung der Isotopenforschung wurden alle genannten Speicherstoffe durch radioaktiv markierte Kolloide mit hoher spezifischer Aktivität ersetzt. Damit konnten auch geringe Substanzmengen nachgewiesen werden. Es wurden kolloidales Radiogold, -silber, -yttrium, -zirkonium und radioaktives Chromphosphat benutzt (JONES, WROBEL u. LYONS 1944, GOFMAN 1949, DOBSON, GOFMAN JONES, KELLY u. WALKER 1949, SHEPPARD, JORDAN u. HAHN 1951, GABRIELI 1951, DOBSON u. JONES 1952, LITTLE u. KELLY 1953, DOBSON, WARNER, FINNEY u.

JOHNSTON 1953, HELLER 1953, VETTER, FALKNER u. NEUMAYR 1954, WARNER u. DOBSON 1954, LAHR, OLSON, GLEASON u. TABERN 1955, DI LUZIO 1955, KROCK 1956, BRAUER, LEONG, MC ELROY u. HOLLOWAY 1956, WEIKEL u. LUSKY 1956, NÖLLER 1956, NEUKOMM, LERCH u. JALLUT 1957, HÖFER u. VETTER 1958, BENHAMOU, NICOLO, LAVERDO u. FAUVERT 1958).

Eine Ausnahme in dieser Entwicklungsreihe bildeten immer wieder durchgeführte Untersuchungen mit Kohlesuspensionen, meist in Form der Tusche, die indifferent und leicht zu handhaben ist (DE HAAN 1918, BENACERRAF, HALPERN, BIOZZI u. BONES 1954, HALPERN, STIFFEL, BIOZZI u. BENACERRAF 1959, KELLY, DOBSON u. FINNEY 1960).

Der Schwerpunkt der Prüfung lag immer, wie schon erwähnt, auf der Messung der Eliminationsgeschwindigkeit der injizierten Testsubstanz aus dem Blut. Sie mag sich bewähren, wenn es sich um ein RES im normalen Funktionszustand handelt, wenn eine Versuchsreihe unter physiologischen Anfangsbedingungen verläuft. Sie wird aber in dem Moment unzuverlässig, wenn Aussagen über Schädigungen des RES gemacht werden sollen, wenn nicht die ersten Stufen der Phagozytose sondern der Abbau durch die phagozytierenden Zellen geprüft werden soll. Es besteht keine direkte Parallele zwischen Speicherung und Abwanderung der Testsubstanz.

2. Blockadeversuche, Gründe ihres Scheiterns

Wie schon oben erwähnt wurde, besteht zwischen den wichtigsten Funktionen des RES, der Infektabwehr, der Antikörperbildung sowie der Phagozytose- und Speicherefähigkeit, eine synergistische Funktionsteilung. Eine Blockierung oder Schädigung der speichernden Retikulumzellen kann die anderen Funktionen nicht entscheidend stören. Hinzu kommt, daß jeder Schädigung und Blockade des RES eine erhebliche Regeneration von

Zellen folgt. Diese Regenerationskraft läßt somit jeden Versuch scheitern, das RES über längere Zeit total zu blockieren. Auf diese Eigenschaft wies LETTERER schon 1933 und 1934 hin, als er versuchte, mit elektrokolloidalem Kupfer eine toxische Blockade durchzuführen, um anhand der Ausfallerscheinungen Rückschlüsse auf die RES-Funktion zu ziehen. Im Gegensatz zu V.JANSCO (1927), der nach Anwendung von kolloidalem Kupfer als Speicherstoff das RES toxisch bis zur vollständigen Zellzerstörung schädigte, fand LETTERER, daß die optimale Wirkung des Kupfers schon nach sechs Stunden vorbei ist und von einer überschießenden Regeneration der Retikulumzellen abgelöst wird. Er stellte weiter fest, daß das schädigende Agens nicht von allen Zellen gleichmäßig und gleichzeitig aufgenommen wird, daß die Phagozytose zwar wie üblich eingeleitet wird, eine echte Speicherung aber im Sinne einer granulären Ablagerung nicht mehr zustande kommen kann. GABRIELI u. HOLMGREN (1952) bestätigten die Aussagen über Regeneration und Proliferation der Retikulumzellen innerhalb von 24 Stunden, indem sie das RES mit Eisen blockierten und den Funktionsablauf mittels der Halbwertszeit der Radiochromphosphat-Clearance prüften. Auch LEWIS (1954) fand, als er den Antikörpertiter gegenüber Typhusvaccine nach Blockade des RES mit Thoriumdioxid kontrollierte, zunächst eine Erniedrigung des Titers nach 6 Wochen, jedoch normalisierte er sich in der Folgezeit trotz ständiger weiterer Verabreichung der blockierenden Substanzen. BIOZZI, HALPERN u. STIEFEL (1954), die das RES mit Kohlesuspension blockierten, beobachteten eine Abnahme der Phagozytosefähigkeit innerhalb der ersten 24 Stunden, der eine Hyperregeneration und nach weiteren vier Tagen eine Normalisierung folgte. KELLY, DOBSON u. FINNEY (1960) beobachteten einen Anstieg der DNS nach Blockade des RES mit Kohle und anderen Kolloiden, was ebenfalls für eine Neubildung von Zellen spricht.

Obschon also immer eine Teilblockade des RES gelingt, scheitert deren Aufrechterhaltung an den nach einigen Tagen einsetzenden reparativen und kurzfristig in Hyperaktivität übergehenden Reaktionen des betreffenden Zellsystems.

3. Fehler, Nachteile und Störfaktoren bisheriger Methoden

Neben der zuletzt beschriebenen und lediglich durch die Physiologie des Organismus bedingten Fehlermöglichkeit, gibt es noch viele andere Faktoren, die es unmöglich erscheinen lassen, aus der Geschwindigkeit der Blutelimination auf den Zustand und die Funktion des RES zu schließen und die damit die Unzuverlässigkeit dieser Methode - so wie es schon LETTERER behauptete - vergrößern. Sie seien in der folgenden Aufstellung kurz skizziert:

- a) Bei Farbstoffeliminationsversuchen können Mängel auftreten, die durch Bindung der Farbstoffe an Serum-Albumine, durch Ausscheidung über Leber- und Nierenparenchym oder fehlende selektive RES-Affinität verursacht werden.
- b) Bei Anwendung kolloidaler Speicherstoffe mit und ohne radioaktiver Markierung kommt es zu toxischen Kolloidosen, Doppelspeicherung und unterschiedlicher Ansprechbarkeit des RES.
- c) Bei allen Versuchen, die die Speicherungstätigkeit des RES zugrundelegen, sei es als indirekter Test zur Messung der Durchblutungen von Leber und Milz, sei es als direkte Funktionsprobe für das RES, spielt außerdem die Menge der injizierten Testsubstanz eine wichtige Rolle (BENACERRAF, HALPERN, STIFFEL, CRUCHAND und BIOZZI 1955, BIOZZI, BENACERRAF, STIFFEL, HALPERN u. MOUTON 1957). Unterhalb einer von BIOZZI definierten "kritischen Dosis"

kann mit der Eliminationsrate aus dem Blut lediglich die Durchströmung, d.h. die Durchblutungsgröße des zu prüfenden Organs erfaßt werden. Erst oberhalb dieser Dosis wird das RES vollständig abgesättigt, so daß unabhängig von der Blutmenge, die dem Organ angeboten wird, die Menge der phagozytierbaren Substanz größer ist als das Fassungsvermögen des RES. Nur dann ist eine wirkliche Funktionsprüfung möglich.

- d) Neben der Menge kann auch die Teilchengröße der Testsubstanz einen Störfaktor darstellen. Nach Aussagen mehrerer Autoren liegt die optimale Teilchengröße, um in der beschriebenen Weise phagozytiert werden zu können, zwischen 0,3 und 0,03 μ (GABRIELI 1951, DOBSON u. JONES 1952, KROCK 1956, NEUKOMM, LERCH u. JALLUT 1957, DOBSON 1957).
- e) Ferner besteht eine unterschiedliche Kolloidverteilung im RES, die aber auf Grund auftretender Gesetzmäßigkeiten vernachlässigt werden kann. Verteilungsstudien mehrerer Autoren ergaben für Radiogold übereinstimmend etwa folgendes Speichermuster: Leber: 90 %, Milz: 8-10 %, Lunge: 1 %, Niere: 0,07 %. (POHLE u. RITCHIE 1934, JONES, WROBEL u. LYONS 1944, SHEPPARD, WELLS, HAHN u. GOODELL 1947, STEMBRIDGE, KINSLEY u. GIBBS 1953, LAHR, OLSON, GLEASON u. TABERN 1955, ODEBLAD, DOBSON, ODEBLAD u. JONES 1955, RIDELL, GRIFFITH, MC ALLISTER u. OSBORN 1957, HESS 1960).
- f) Alle kolloidalen Speicherstoffe wie Radiogold, Radiosilber und Radiochromphosphat haben, weil sie anorganische Substanzen sind, den erheblichen Nachteil, daß sie keinerlei Beziehung zum Körperstoffwechsel haben. Sie können zwar auf Grund ihrer RES-Affinität phagozytiert werden und deshalb zur Messung der Durchblutungsgröße herangezogen werden, Aussagen über den enzymatischen Abbau und damit über

den Funktionsverlauf der Speichertätigkeit einer Retikulumzelle lassen sich jedoch nicht ableiten.

- g) Um ein organisches Substrat als Testsubstanz zu verwenden, haben zahlreiche Autoren Versuche mit den verschiedensten Bakterienarten gemacht. Aber auch sie konnten letztlich keinerlei Aufschluß über die Dynamik der RES-Funktion geben, einmal weil der Eigenstoffwechsel der Mikroorganismen eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielt, zum anderen, weil die oben genannten Störfaktoren zu großen Ungenauigkeiten führen können. (BENACERRAF u. MIESCHER 1960).

C. Spezieller Teil

I. Grundlagen zur Methodik

1. Messung der Blutelimination mit organischen Substanzen

Neue Wege zur Erforschung des RES werden beschritten, als BENACERRAF, BIOZZI, HALPERN, STIFFEL u. MOUTON (1957) unter Berücksichtigung der oben erwähnten Störfaktoren (BIOZZI, BENACERRAF, STIFFEL, HALPERN u. MOUTON 1957) radiojodmarkiertes, hitzedenaturiertes Albumin mit definierter Teilchengröße als Testsubstanz verwenden. Damit ist eine Substanz gefunden worden, die wegen ihrer fehlenden Toxizität, ihrer einheitlichen Teilchengröße und ihrer Stabilität den experimentellen Erfordernissen einerseits und der Physiologie des RES andererseits weitgehend angepaßt ist.

Bei der Herstellung der Testsubstanz wurden Ergebnisse von NEURATH, COOPER u. ERICKSON (1941) und COOPER u. NEURATH (1943) zugrundegelegt, die erklärten, daß beim Erhitzen von Proteinlösungen kolloidale Partikel gebildet werden. Der Aggregationsgrad und die Partikelgröße hängen von der Konzentration, der Temperatur, dem pH-Wert und der Pufferkonzentration ab (JOLY u. BARBU 1949). Die so gewonnenen und standardisierten Partikel werden vom RES phagozytiert und gespeichert. Sie folgen post injectionem den Gesetzen der Clearance aller homogenen Kolloide und sind daher geeignet zur Messung der Phagozytoseaktivität. Die Eliminationsgeschwindigkeit aus dem Blut verläuft gemäß einer Exponentialfunktion in Abhängigkeit von der Zeit nach der Formel:

$$K = \frac{\log C_1 - \log C_2}{T_2 - T_1} \quad \text{oder} \quad C_2 = C_1 \times 10^{-Kt}$$

wobei: C_1 = Anfangskonzentration
 C_2 = Konzentration zur Zeit t
 K = Phagozytoseindex, Maß für die Speicherfähigkeit.

Es ist zu beachten, daß genügend Kolloid injiziert wird, d.h., daß die kritische Dosis überschritten wird. Diese ist ein spezifisches Maß für die Zellaktivität und variiert von Tier zu Tier (HALPERN, STIFFEL, BIOZZI u. BENACERRAF 1959). Man findet sie, indem man das Maximum der Clearance-Rate bei einer sehr kleinen Dosis mißt, sowie die Clearance-Rate findet, bei der $K \times D = \text{const.}$ ist.

$$\text{Also: Krit. RES-Dosis} = \frac{K \times D}{\text{Max.-Wert } K}$$

Injiziert man zu wenig, so erreicht K immer einen Maximalwert, der unabhängig von der Dosis bleibt. Wählt man eine Dosis, die weit über der kritischen Dosis liegt, ist zu beachten, daß eine Restaktivität die Werte verfälschen kann. Nur in der richtigen Höhe ist K ein echtes Maß für die RES-Speicherfunktion. Chromium-Phosphat und kolloidales Gold z.B. lassen sich nur in Mengen, die sich unterhalb der kritischen Dosis bewegen, injizieren, da sonst toxische Nebenerscheinungen auftreten und den physiologischen Ablauf der Speicherfunktion beeinträchtigen. Beim Humanalbumin dagegen werden im Tierversuch auch höhere Dosen einwandfrei vertragen. Jedoch muß bei wiederholten Versuchen mit einer Sensibilisierung gerechnet werden.

Daneben ist der Phagozytoseindex vom Körpergewicht sowie der Leber- und Milzgröße des Versuchstieres abhängig. Man erhält den korrigierten Phagozytoseindex nach der Formel:

$$\alpha = \frac{W}{W_{L,S}} \sqrt[3]{K} \quad \text{wobei: } W = \text{Tiergewicht}$$

$$W_{L,S} = \text{Gewicht von Leber und Milz}$$

Die Abbaugeschwindigkeit des Humanalbumins ist groß und daher eine günstige Voraussetzung, um die eigentliche Stoffwechseltätigkeit des RES sowohl beim normalen als auch beim kranken bzw. mit Medikamenten behandelten Tier zu erforschen.

Durch die Jodmarkierung sind auch kleinste Substanzmengen nachweisbar. ^{131}J beeinflusst außerdem die Funktion des RES in keiner Weise.

Bezüglich der Verteilung im RES haben sich für das Humanalbumin dieselben Gesetzmäßigkeiten wie bei anderen Speicherkolloiden ergeben, nämlich: 8-10 % in der Milz, 1 % in der Lunge, 0,07 % in der Niere und der überwiegende Teil mit 90 % in der Leber (BENACERRAF, HALPERN, STIFFEL, CROUCHAND u. BIOZZI 1955).

Trotz der verbesserten Erkenntnisse und der weitverbreiteten Anwendung werden auch jetzt noch alle Rückschlüsse auf das RES aus der Blutelimination gezogen, obwohl jedoch nach BENACERRAF, BIOZZI, HALPERN, STIFFEL u. MOUTON (1957) die Blutaktivität und hier im besonderen Maße die des Jodalbumin mit verschiedenen Nachteilen behaftet ist:

- a) Es bleibt, wie schon bzgl. der Bedeutung für die kritische Dosis erwähnt wurde, eine Restaktivität wechselnder Größe im Blut. Diese wird von Faktoren wie der Kapazität des Gesamt-RES, dem Gewicht des Tieres, den relativen Organgewichten, den Speicherstätten und der Blutmenge beeinflusst. Sie entziehen sich unseren Meßmethoden.
- b) Da der Eiweißabbau sehr schnell einsetzt, tritt freies Jod im Blut auf, wird z.T. von der Niere ausgeschieden, z.T. von der Schilddrüse abgefangen und kann somit auch nicht als linearer Faktor eliminiert werden. Zur Restaktivität kommt noch die Aktivität des freien Jods, ein Teil aber geht durch die Ausscheidung dem Blutpool verloren.

- c) Die Organverteilung kann nicht ganz vernachlässigt werden.

2. Messung der Organaktivität zur Beurteilung der RES-Dynamik

Um weitere Fehlermöglichkeiten der Methodik zu umgehen, hat HESS (1960) eine Methode entwickelt, mit der es gelingt, durch eine direkte und zudem die physiologische Tätigkeit des RES nicht störende Messung am Erfolgsorgan die gesuchten Werte zu ermitteln. Nur so können Aussagen über die Dynamik des RES, den eigentlichen Funktionszustand, gemacht werden im Gegensatz zu allen bisherigen Untersuchungen, die nur einen Einblick in den Zustand zur Zeit der Untersuchung, also in die Statik des RES gewähren.

II. Eigene Versuche

1. Herstellung der Testlösung

Um radiomarkiertes, hitzedenaturisiertes Humanalbumin definierter Teilchengröße und Konzentration zu erhalten, werden folgende Arbeitsschritte unternommen:

a) Markierung des Proteins mit ^{131}J

(nach FRANCIS, MULLIGAN u. WORMALL 1951; Modifikationen nach HESS u. ZICKFELDT 1960, JOSEPH 1965).

5 ml einer 20 %igen Humanalbuminlösung werden mit 1 ml ^{131}J einer Aktivität von 5 mC folgendermaßen markiert:

Zu Lösung I (2 ml 10 % KJ; 7,15 ml 0,1 n KJO_3 ; 1 ml ^{131}J einer Aktivität von 5 mC), die unter Hinzufügung von 1 n HCL einen dunkelbraunen Bodensatz (elementares J) bildet, wird die Lösung II (5 ml Humanalbumin 20 %; 5 ml Aqua dest.; 5 ml NH_4OH) langsam und tropfenweise hinzugegeben und 15 min bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

In einer Anionenaustauschersäule (Amberlite IRA 400) wird das freie also nicht eiweißgebundene ^{131}J von der Lösung getrennt:

Nachdem der Kunstharz mit 3 n NaOH beladen bzw. regeneriert worden ist, wird eine Säule bis zur Höhe von 10 cm damit gefüllt und diese anschließend mit H_2O bis zum Neutralpunkt von $\text{pH} = 7$ gewaschen. Nach dieser Vorbereitung läßt man die Lösung mit einer Tropfengeschwindigkeit von 30-40 Tr./min passieren. Die so gewonnene Lösung wird mit 3 n HCL tropfenweise bis kurz vor dem Eiweißausfall neutralisiert. Vor und nach der Passage werden dem Gemisch je 0,1 ml entnommen, ad 100 ml verdünnt und davon 1,0 ml im Bohrlochkristall gemessen.

Der Markierungsgrad ist dann ausreichend, wenn 30 % der eingesetzten Aktivität nach der Ionenaustauscher-Passage noch vorhanden sind.

Zur Prüfung, daß diese 30 % auch tatsächlich organisch gebunden sind, wird eine Probe der markierten Albuminlösung papierelektrophoretisch aufgetrennt (Methode EGGSTEIN u. HUNDESHAGEN 1955). Die Laufzeit von 1 Stunde bei einer Spannung von 180 Volt reicht aus, um organisch gebundenes Jod und freie Jodionen aufzutrennen. Der angefärbte Papierstreifen wird in 5 mm breite Streifen geschnitten, die jeweils im Bohrlochkristall gemessen werden. Dabei ergibt sich ein Aktivitätsgipfel nur über dem Albumin. Jetzt sind wir berechtigt, bei Kenntnis der Albuminkonzentration in der Lösung die gemessene Aktivität auf das Albumin zu beziehen und von spezifischer Aktivität zu sprechen.

b) Denaturierung der markierten Albuminlösung.

(nach BENACERRAF, HALPERN, STIFFEL, CRUCHAND u. BIOZZI 1955, BIOZZI, BENACERRAF, STIFFEL, MOUTON u. HALPERN 1957, BENACERRAF, BIOZZI, HALPERN, STIFFEL u. MOUTON 1957).

Die so gewonnene radiomarkierte Albuminlösung kann nun zur injektionsfertigen Speichersubstanz aufbereitet werden. Nach genauer Einstellung der Lösung mit dem pH-Meter auf einen Wert von $\text{pH} = 7,8$ wird sie durch Passage eines Bakterienfilters (Porengröße G_5) sterilisiert und ihre Keimfreiheit anschließend kulturell bestätigt. Die Denaturierung zur Herstellung kolloidaler Teilchen wird mit sterilen Geräten und Lösungen vorgenommen: Vor dem Erhitzen wird eine Cuvette (Schichtdicke 1 cm) mit der Lösung zur Photometervergleichsmessung gefüllt und bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die übrige Lösung wird im Wasserbad bei 70°C mit thermostatischer Regulierung unter ständigem Umschütteln erhitzt. In Abständen von zunächst 5 später 1 min wird im Eppendorf-Photometer bei einer Wellenlänge von $550 \text{ m}\mu$ die Extinktion entnommener Proben gegen die Ausgangslösung gemessen. Nach 25 - 30 min ist die in Vorversuchen festgelegte und gewünschte optische Dichte bei einem Extinktionswert von $0,7 - 0,8$ erreicht und damit die Albuminlösung ausreichend denaturiert. Danach wird die Lösung sofort in einer Mischung von Trockeneis und Methanol auf eine Temperatur unter 50°C abgekühlt und mit 1 n HCl unter pH-Meter-Kontrolle angesäuert bis das Albumin beim I.P. von $\text{pH} = 4,6$ ausfällt.

Anschließend wird durch Zentrifugieren (15 min bei 3000 U / min) das ausgefällte Protein als Sediment gewonnen, der Überstand verworfen, das Zentrifugat in physiol. NaCl-Lösung ($\text{pH} = 4,6$) gewaschen und wiederum zentrifugiert. Nach dreimaliger Wiederholung dieses Vorganges wird das nun gereinigte ^{131}J Jod-Albumin in physiologischer NaCl-Lösung ($\text{pH} = 7,8$) suspendiert und im Kühlschrank aufbewahrt, nach dem das unlösliche Restsediment noch einmal abzentrifugiert worden ist. Das Ergebnis ist eine Suspension etwa 3μ groß mit ^{131}J markierter Albumin-Partikel in physiologischer NaCl.

c) Einstellung der injektionsfertigen Lösung.

Die Größe der Teilchen wird im Dunkelfeld- und im Phasenkontrastmikroskop gemessen, die Zahl der Partikel pro mm^3 in der Zeiss-Thoma-Kammer wie bei der Erythrozytenbestimmung gezählt. Wir stellten fest, daß bei gleichen Präparationsbedingungen die Teilchengröße verschiedener Lösungen gleich war, und zwar besaßen bei einem erreichten Extinktionswert von 0,7 - 0,8 50 % der Partikel einen Durchmesser von 2,5 μ , 35 % einen von 3 μ . Die restlichen 15 % maßen weniger als 2 μ oder bis zu 5 μ . Unter Einstellung der Lösung mit physiol. NaCl (pH = 7,8) auf eine Teilchenzahl von 600000/ ml erhielten wir die injektionsfertige Lösung.

Mit dieser Präparation läßt sich hinsichtlich der Partikelgröße ein nahezu homogenes Kolloid herstellen, womit eine der Bedingungen erfüllt ist, die bei der Wertung der Speicherversuche als Funktionstest gestellt wird.

Bei einer Injektion von 2 ml dieser Testlösung wird außerdem beim Kaninchen die kritische Dosis überschritten und damit ebenfalls eine weitere Voraussetzung zur Testung der Speicherfähigkeit gegeben.

2. Apparatur zur Messung der Aktivitäten

Um Anstieg, Ausgleich und Abfall einer Aktivität nach Injektion der Testlösung direkt zu messen, haben wir eine Gerätekombination, die von HUNDESHAGEN angegeben wurde, benutzt. Sie besteht aus einer Szintillationsmeßsonde mit Bleikollimator, der der Leberregion locker aufgesetzt wird. Die Sonde wird mit Hochspannungseinheit, Verstärker, Ratemeter, Zähl- und Zeiteinheit sowie einem Integral-Tintenschreiber zur Registrierung der Mittelwertskurven der Speicherung verbunden. Damit kann der Verlauf der Aktivitätskonzen-

tration kontinuierlich über längere Zeit registriert werden. Die zugeordnete Kurve wird vom Direktschreiber integrierend aufgenommen. Der Meß- und Registrierkreis liefert somit das Integral der Absorption in der Leber.

Zur Messung der Aktivität von Blutproben bzw. von Proben der Injektions-Standard-Lösungen haben wir eine Bohrlochszintillationsmeßsonde benutzt, die ebenfalls mit Hochspannungseinheit, Verstärker, Ratemeter und Zähl- und Zeiteinheit verbunden ist.

3. Vorversuche zur Medikament-Dosierung

Um uns eine Vorstellung über die Höhe der Dosierung und eventuelle toxische Reaktionen machen zu können, behandelten wir in Vorversuchen jeweils Gruppen von Versuchstieren in verschiedener Weise mit den zu prüfenden Medikamenten Endoxan und Macrodex 6 %.

Zur Beurteilung der toxischen Wirkung von Endoxan untersuchten wir als Kriterium der leukotoxischen Wirkkomponente den Abfall der Leukozyten im Blut der Versuchstiere bei fraktionierter Gabe über Tage und Wochen als auch bei einmaliger Stoßbehandlung. Zu diesem Zweck wurden in einzelnen Versuchsgruppen zu 5 Tieren bei jedem Tier die Leukozytenwerte vor, während und nach der Anwendung des Cytostatikums bestimmt. Dabei stellten wir fest, daß bei täglicher Gabe von kleinen Einzeldosen zwischen dem 11. und dem 28. Tag eine Leukozytendepression um 25 % des Ausgangswertes mit anschließender Normalisierung trotz Weitergabe des Cytostatikums in derselben Menge eintrat. Dies Ergebnis bestätigt die Angaben von GERHARTZ 1959 u.a. Nach je einmaliger Gabe der DL_{50} sowie der Menge, die eine hepatotoxische Wirkung hervorrufen soll (BROCK u. WILMANN 1958), beobachteten wir jeweils einen Leukozytenanstieg innerhalb der ersten 24 Stunden, der von einem Abfall zwischen dem ersten und dritten Tag abge-

löst wurde und dem ein erneuter wahrscheinlich reaktiver Anstieg bis zum achten bis zehnten Tag mit anschließender Normalisierung folgte. Die Tiere zeigten während der ganzen Zeit keinerlei auffällige Reaktionen, Nahrungsaufnahme und Lebendigkeit waren nicht sichtbar eingeschränkt.

Bei den Vorversuchen mit Macrodex 6 % gingen wir in ähnlicher Weise vor, indem wir die Tiere fraktioniert und mit einem einmaligen Stoß behandelten. Dabei stellten wir fest, daß mit Dosierungen, die über 25 ml / kg / die hinausgingen, nach drei bis sieben Tagen bei den Tieren Veränderungen wie verminderte Freßlust, Gewichtsabnahme bei zunehmender Erschwerung der Infusion auftraten. Es fielen zusätzlich erhebliche Schwankungen im weißen Blutbild auf. Diese Ergebnisse entsprechen Berichten über Toxizitätsuntersuchungen bei Kaninchen von THORSÉN (1948), BULL (1949) und WIEDERSHEIM (1953).

4. Durchführung der Hauptversuche

a) Vorbereitung der Tiere

Für unsere Versuche nahmen wir 49 Kaninchenböcke gleicher Rasse mit einem durchschnittlichen Gewicht von 3200 bis 3700 g. Die Tiere erhielten eine Standardkost. 38 Tiere wurden in Gruppen von je fünf bzw. acht Kaninchen sowohl einmalig im Sinne einer Stoßtherapie und über mehrere Tage und Wochen im Sinne einer fraktionierten Behandlung mit Endoxan und Macrodex 6 % vorbereitet. Entsprechend unseren in den Vorversuchen gewonnenen Kenntnissen über die Dosierungshöhe gingen wir folgendermaßen vor (Tabelle 1 und 2) :

Tabelle 1 : Endoxan

Zahl d. Tiere	Dosis/die		Ges.D. mg/kg	Dauer d.Med.	Zeitp.der Messung
	mg/kg KG	mg/KG Kanin.			
I. 5	6	18	150	25 Tg. je 1 Inj.	26.Tag
II. 5	130	390	130	1malige Inj.	72 Std. p.i.
III. 8	130	390	130	1malige Inj.	18 Std. p.i.
IV. 5	33	99	33	1malige Inj.	6 Std. p.i.

Tabelle 2 : Macrodex 6 %

Zahl d. Tiere	Dosis/die		Ges.D. ml/kg	Dauer d.Med.	Zeitp.d. Messung
	ml/kg KG	ml/KG Kanin.			
I. 5	10	30	30	3 Tage je 1 Inf.	4. Tag
II. 5	25	75	75	3 Tage je 1 Inf.	4. Tag
III. 5	50	150	50	1malige Inf.	18 Std. p.i.

In den in den Tabellen angegebenen Dosierungen wurden Endoxan, gelöst in Aqua bidest., in die Ohr-
randvene injiziert und Macrodex 6 % ebenfalls in die
Ohrvene als Tropfinfusion zugeführt.

Ein Kontrollkollektiv von 11 Kaninchen wurde unbe-
handelt gelassen.

Zur Durchführung der Speicherteste fixierten wir
die Tiere, nachdem das Fell über der Leberregion
mit einer Paste aus Strontiumsulfid entfernt worden
war, in Rückenstrecklage auf einem Brett.

b) Versuche mit denaturiertem ^{131}J -Humanalbumin

Mit Versuchsbeginn wurden jedem Tier der einzelnen Testgruppen (Kontrollgruppe sowie Serien der mit Endoxan und Macrodex 6 % in unterschiedlicher Dosierung behandelten Tiere) zu den in Tab. 1 und 2 angegebenen Zeitpunkten 2,0 ml der radiojodmarkierten, hitzedenaturierten Humanalbumin-Testlösung in die Ohrvene injiziert. Eine Szintillationsmeßsonde mit Bleikollimator wurde der Leberregion locker in der Weise aufgesetzt, daß von dem Detektor in allen Versuchen stets das gleiche Organvolumen erfaßt wurde. Die Aktivitätsmessung erfolgte mit der von HUNDESHAGEN angegebenen und früher erläuterten Gerätekombination zur Registrierung der Mittelwertskurven der Speicherung.

Wir verfolgten bei jedem einzelnen Tier Anstieg und Ausgleich der Aktivität über der Leber post inj. kontinuierlich über 30 min. Die zugeordneten Kurven wurden durch den Direktschreiber aufgenommen, d.h. Meß- und Registrierkreis lieferten das Integral der Absorption über der Leber.

Gleichzeitig entnahmen wir bei allen Tieren des Kontrollkollektivs der Reihenfolge nach im Abstand von 30 Sek. bzw. 1 Min. und danach alle 5 Min. bis zur 60. Min. post inj. venöse Blutproben, deren Radiojodgehalt zwecks Bestimmung der Blutelimination jeweils im Bohrlochkristall bestimmt wurde.

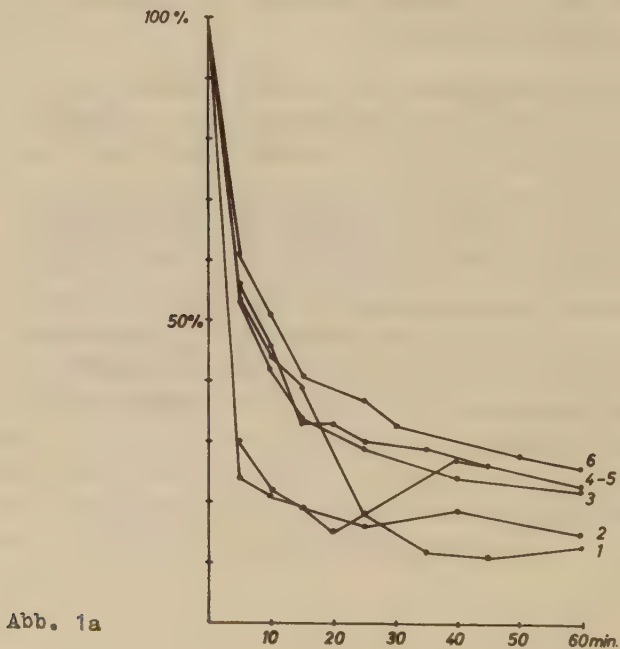
Als weitere Messung wurde der Rückgang der Aktivität über der Leber durch Vergleich der Impulszahlen nach 1/2, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 und 48 Stunden mit dem Ausgangswert zur Zeit der maximalen Speicherung verfolgt.

5. Ergebnisse

a) Blutaktivität

Die Auswertung der venösen Blutproben, deren Radioaktivität im Bohrlochkristall gemessen wurde, erfolgte durch Berechnung der prozentualen Abhängigkeit vom Ausgangswert, der nach der Durchmischung mit 100 % angenommen wurde. Die Auftragung in einem Koordinatensystem zeigt einen exponentiellen Abfall der Aktivität in den ersten 10 bis 15 Min. Danach stellt sich ein Plateau ein, das bis zu 60 Min. konstant bleibt (Abb. 1 a und 1 b).

Die im Blut verbliebene Aktivität stellt die Restaktivität dar, die verbleibt, nachdem die Speicherorgane des RES abgesättigt sind. Daß es sich nicht um einen Durchmischungseffekt handeln kann, zeigen die Untersuchungen von DOBSON u. JONES (1952), die beweisen konnten, daß dieser schon innerhalb der ersten 30 bis 60 Sek. abläuft.



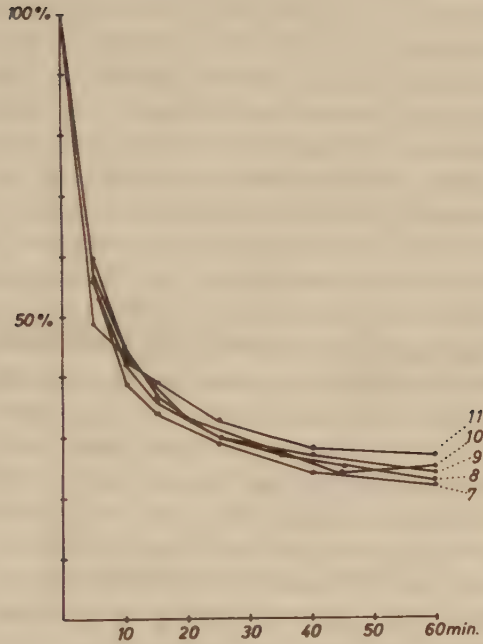


Abb. 1b

Abb. 1a und 1b : Abfall der Blutaktivität nach
Injektion von denaturiertem
¹³¹J-Humanalbumin

(Jede Kurve entspricht den Meß-
 werten eines Tieres)

b) Leberaktivität während der Speicherung

Die Kurven, die uns der Direktschreiber aus dem Verlauf der Aktivität über der Leber vermittelte, sind Ausdruck des Speicherverhaltens im Leber-RES in Abhängigkeit von der Zeit. Sie erreichen nach einer bestimmten Zeit (10 bis 15 Min.) ein Maximum, um danach allmählich wieder abzufallen. Entsprechend der Bluteliminationsmessungen, bei denen sich die Blutaktivität nach etwa 15 Min. auf einen vorläufig gleichbleibenden Wert einstellt, da die Speicherorgane abgesättigt erscheinen, sehen wir die über der Leber gemessenen Aktivitätsmaxima als Maximalwert der Speicherung an, als Sättigungswert der phagozytierenden Zellen im RES der Leber.

Um die einzelnen Kurven miteinander vergleichen zu können, um sie gruppenweise zusammenfassen und auswerten zu können, haben wir die Zunahme der Aktivität jeder einzelnen Originalkurve durch minutenweise Ausmessung der Impulsfrequenz pro Minute in prozentuale Abhängigkeit zum Aktivitätsmaximum (= Maximalwert der Speicherung) gesetzt. Demnach beträgt die Differenz zum Maximalwert zu Beginn der Messung 100 %, um im Laufe des Anstiegs auf 0 % und damit Erreichen des Maximalwertes abzufallen (Abb. 2).

Die Werte der so umgewandelten Originalkurven sind in den Tabellen 3 bis 10 abzulesen. Jeder Wert ist das Mittel aller zu einer Gruppe zusammengefaßten Versuchstiere.

Die Fehlerberechnung erfolgte nach den Gesetzen der sog. Normalverteilung nach GAUSS-LAPLACE mit den Formeln:

$$\text{Mittlerer Fehler der Einzelmessung: } \sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}}$$

$$\text{Mittlerer Fehler des Mittelwertes: } \sigma_M = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Zum Vergleich zweier Mittelwerte auf ihre Unterschiedlichkeit wurde die 3 σ -Regel angewandt. Dabei

besteht bei erhaltenen T-Werten über 3,0 eine signifikante Differenz der beiden Werte:

$$T = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2}} = \frac{D}{\sigma_D}$$

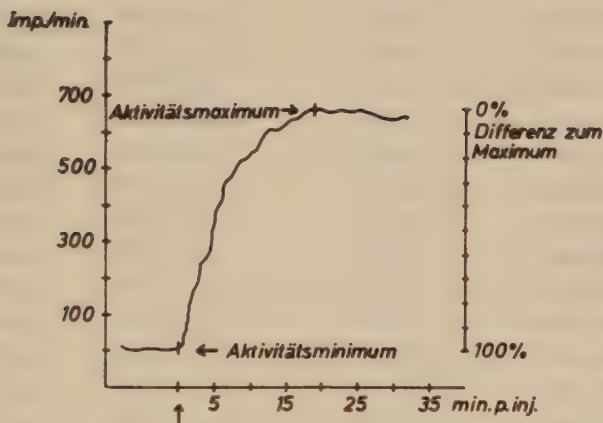


Abb.2: Originalkurve der Speicherung

Aktivitätsanstieg über der Leber nach Injektion von denaturiertem ^{131}I -Humanalbumin
(Rechts: Maßeinteilung zur prozentualen Umrechnung.)

Tabelle 3 : Kontrolltiere (11 Kaninchen)

Zeit post inj.	%uale Differenz zum Aktiv.max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+ -	σ^+ -
30 sec	81,2	3,04	10,1
1 min	68,4	3,58	11,9
2 min	60,8	2,82	9,35
3 min	51,8	3,42	11,4
4 min	42,8	3,98	13,2
5 min	37,8	3,48	11,8
6 min	32,9	2,98	13,2
7 min	28,1	1,64	5,45
8 min	26,2	1,85	7,05
9 min	23,6	1,83	6,05
10 min	21,5	1,96	6,52
11 min	18,8	1,93	6,24
12 min	17,3	2,02	6,7
13 min	13,3	2,08	6,9
14 min	12,1	2,16	7,15
15 min	10,3	1,68	5,57
16 min	8,1	1,91	6,34
17 min	5,9	1,60	5,3

Tabelle 4 : Endoxan-Serie I (5 Kaninchen)

Dosierung: 25 Tage je 6 mg / kg KG

Zeit post inj.	%uale Differenz zum Aktiv.max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		$\sigma_M^+ -$	σ_-^+
1 min	81,9	1,88	4,2
2 min	61,6	3,66	8,22
3 min	48,0	4,05	9,08
4 min	37,5	3,92	8,78
5 min	27,9	1,71	3,82
6 min	22,2	0,69	1,55
7 min	18,5	1,14	2,56
8 min	14,0	1,61	3,62
9 min	10,9	1,85	4,14
10 min	10,4	1,6	3,57
11 min	7,4	2,18	4,89
12 min	5,2	2,04	4,64
13 min	5,3	1,96	4,4
14 min	4,4	1,26	2,82
15 min	4,3	1,6	3,59
16 min	4,0	1,2	2,69
17 min	3,9	1,37	3,07
18 min	2,0	1,23	2,76

Tabelle 5: Endoxan-Serie II (5 Kaninchen)
 Dosierung: 1 mal 130 mg / kg Kg
 Messung : 72 Std. post inj.

Zeit post inj.	%uale Differenz zum Aktiv.max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+ -	σ^+ -
1 min	55,0	3,46	7,75
3 min	35,8	5,14	11,5
5 min	28,8	5,8	13,0
7 min	21,8	5,85	13,2
10 min	15,5	2,1	4,68
12 min	11,4	2,4	5,35
15 min	5,8	2,4	5,38
17 min	6,1	2,28	5,1
20 min	4,6	1,29	2,89
22 min	3,8	1,05	2,36
25 min	3,1	0,92	2,05
30 min	2,0	1,27	2,77

Tabelle 6: Endoxan-Serie III (8 Kaninchen)
 Dosierung: 1 mal 130 mg / kg Kg
 Messung : 18 Std. post inj.

Zeit post inj.	%uale Differenz zum Aktiv.max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+ -	σ^+ -
1 min	74,2	3,02	8,55
3 min	37,4	3,98	11,25
5 min	24,3	3,48	9,82
7 min	12,7	1,9	5,36
10 min	4,2	0,66	1,87
12 min	2,3	0,88	2,48
15 min	1,1	0,56	1,57

Tabelle 7: Endoxan-Serie IV (5 Kaninchen)

Dosierung: 1 mal 33 mg / kg Kg

Messung : 6 Std. post inj.

Zeit post inj.	%uale Differenz zum Aktiv.max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+	σ_-^+
1 min	79,7	1,83	4,11
2 min	58,9	2,66	5,96
3 min	40,6	2,43	5,45
4 min	32,3	2,63	5,89
5 min	27,4	2,61	5,85
6 min	20,0	2,88	6,45
7 min	15,3	2,62	5,85
8 min	15,7	2,86	6,38
9 min	7,7	0,81	1,81
10 min	6,2	1,62	3,63
11 min	5,3	1,45	3,24
12 min	3,4	1,55	3,48
13 min	3,2	0,88	1,96
14 min	3,1	0,49	1,09

Tabelle 8: Macrodex 6 %-Serie I (5 Kaninchen)

Dosierung: 3 Tage je 10 ml / kg KG

Zeit post inj.	%uale Differenz zum Aktiv.max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+ -	σ_-^+
1 min	68,2	1,7	3,81
2 min	50,9	2,11	4,73
3 min	37,2	2,18	4,9
4 min	30,5	1,12	2,5
5 min	23,3	1,45	3,24
6 min	17,8	2,21	4,95
7 min	15,0	2,01	4,55
8 min	12,7	2,32	5,21
9 min	11,2	2,36	5,31
10 min	10,2	2,42	5,41
11 min	9,0	2,16	4,83
12 min	7,9	1,92	4,3
13 min	6,3	1,53	3,42
14 min	2,3	1,12	2,5
15 min	2,3	0,62	1,39
16 min	2,5	0,45	1,0
17 min	1,5	0,77	1,61

Tabelle 9: Macrodex 6 %-Serie II (5 Kaninchen)

Dosierung: 3 Tage je 25 ml / kg KG

Zeit post inj.	%uale Differenz zum Aktiv.max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+	σ_-^+
1 min	77,2	2,48	5,55
2 min	58,5	3,28	7,36
3 min	42,0	3,52	7,9
4 min	33,4	3,21	7,2
5 min	26,4	2,1	4,72
6 min	23,5	2,88	6,46
7 min	16,5	2,58	5,78
8 min	12,5	1,61	3,6
9 min	9,9	1,69	3,78
10 min	7,6	1,57	3,44
11 min	5,8	1,25	2,8
12 min	4,1	1,15	2,57
13 min	3,4	0,77	1,74
14 min	2,9	0,88	1,98
15 min	2,1	0,76	1,73
16 min	1,6	0,44	0,97

Tabelle 10: Macrodex 6 %-Serie III (5 Kaninchen)

Dosierung: 1 mal 50 ml / kg Kg

Messung : 18 Std. post inj.

Zeit post inj.	%uale Differenz zum Aktiv.max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+	σ_-^+
1 min	79,5	2,48	8,24
2 min	65,3	6,08	13,3
3 min	50,0	6,34	14,2
4 min	39,7	6,66	14,9
5 min	32,3	6,16	13,2
6 min	26,0	7,02	15,7
7 min	22,2	6,31	14,1
8 min	14,9	6,05	13,0
9 min	9,7	4,68	10,0
10 min	8,4	4,04	9,05
11 min	5,9	1,59	3,58

Trägt man die so veränderten Mittelwerte der Originalspeicherkurve (Abb. 2) in ein halblogarithmisches System ein (Ordinate = prozentuale Differenz zum Aktivitätsmaximum; Abszisse = Zeit in Minuten, linear), so erhält man ein Kurvenbild, das im Idealfall eine Gerade darstellt. Sie bezeichnet die mittlere Geschwindigkeit, mit der das Aktivitätsmaximum erreicht wird. Dabei sind allerdings die zu Anfang bestehende höhere Geschwindigkeit sowie die langsamere kurz vor Erreichen des Kulminationspunktes vernachlässigt worden. Sie würden einen wesentlich steileren bzw. flacheren Verlauf der Tangente bedingen. Die Steilheit einer solchen Geraden, deren Kurvenpunkte im mittleren Bereich am geringsten streuen, ist damit Ausdruck der Speichergeschwindigkeit des Leber-RES (Abb. 3). Vergleicht man die einzelnen Geraden untereinander bzw. mit der Geraden der Kontrolltiere, so erkennt man unterschiedliche Steilheitsgrade (Abb. 4 und 5).

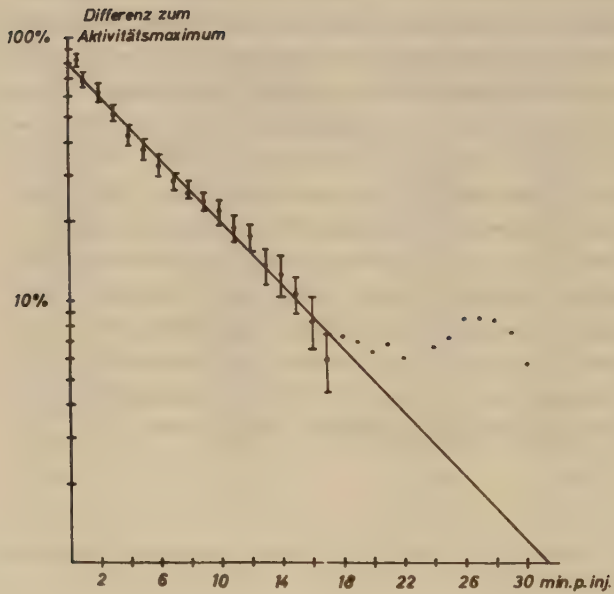


Abb.3: Speicherkurve der Kontrolltiere

Aktivitätsanstieg über der Leber in Prozent
als reziproker Wert der erreichten Sättigung
(Jeder Kurvenpunkt stellt den Mittelwert aller
Tiere einer Gruppe dar.)

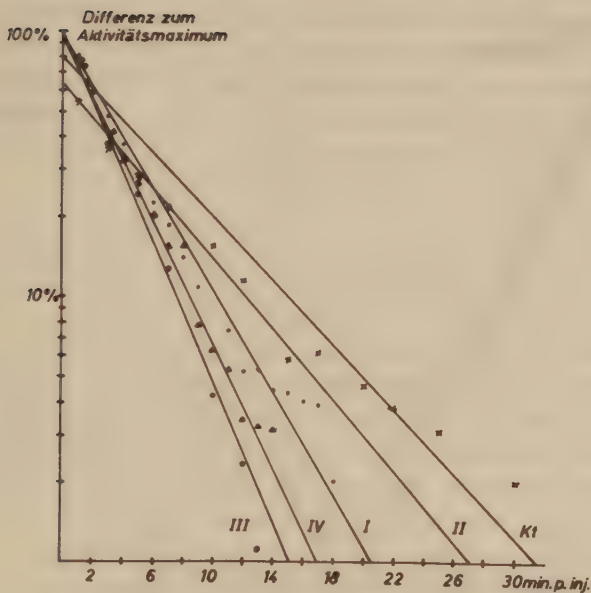


Abb.4: Speicherkurven nach Endoxan-Behandlung

Serie I: 25 mal je 6 mg / kg KG

Serie II: 1 mal 130 mg / kg KG Messung
72 Std p.inj.

Serie III: 1 mal 130 mg / kg KG Messung
18 Std p.inj.

Serie IV: 1 mal 33 mg / kg KG Messung
6 Std p.inj.

KT : Kontrolltiere

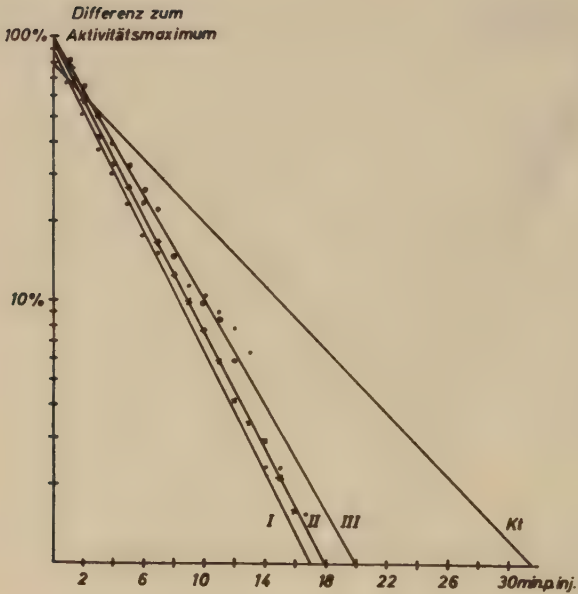


Abb. 5: Speicherkurven nach Macrodex 6%-Behandlung

Serie I: 3 mal je 10 ml / kg KG

Serie II: 3 mal je 25 ml / kg KG

Serie III: 1 mal 50 ml / kg KG Messung

18 Std p. inj.

KT : Kontrolltiere

Vergleicht man die einzelnen Geraden untereinander bzw. mit der Geraden der Kontrolltiere, so erkennt man unterschiedliche Steilheitsgrade. Da bei allen Versuchen die gleichen Versuchsbedingungen eingehalten wurden, können diese Unterschiede nur auf die Medikamentbehandlung zurückgeführt werden. Sucht man nach einem Maß für die Anstiegsgeschwindigkeit der Kurven, so folgt jede Gerade in Analogie zu der von BENACERRAF u. Mit. (1957) angegebenen Formel der Blutelimination

$$K = \frac{\log C_1 - \log C_2}{T_2 - T_1}$$

dem Ausdruck: $m = \frac{\log C_1 - \log C_2}{t}$ oder $m = \frac{\log \frac{C_1}{C_2}}{t}$

Setzt man für C_1 (= Anfangskonzentration im Blut) die maximale Differenz zum Aktivitätsmaximum (= Anfangsaktivität über der Leber) ein und wählt für C_2 (= Endkonzentration im Blut nach Elimination) die Differenz zur Zeit t , so gibt m den Grad der Aktivitätszunahme über der Leber an. Der Faktor m ist nicht identisch mit dem Phagozytosefaktor K , da unseren Berechnungen keine absoluten Impulszahlen zugrunde gelegt werden können. Er ist lediglich ein qualitatives Maß für den Aktivitätsanstieg in der Leber, das zum Vergleich der Kurven untereinander herangezogen werden kann. Da die einzelnen Mittelwerte im mittleren Kurvenabschnitt am geringsten schwanken, haben wir jeweils den Zeitpunkt t bestimmt, zu dem die Differenz zum Maximalwert der Speicherung noch 25 % beträgt, d.h. zu dem 75 % der Aktivität in die Leber aufgenommen worden sind. Die vereinfachte Formel lautet dann:

$$m = \frac{\log \frac{100\%}{25\%}}{t} \quad \text{oder} \quad m = \frac{\log 4}{t}$$

Zu Vergleichszwecken werden die Anstiegsgeschwindigkeit der Kontrolltier-Kurve und die der behandelten Tiere

in ein direktes Verhältnis zueinander gesetzt. Wir erhalten damit ein Maß für den Grad der Aktivitätszunahmefähigkeit des Leber-RES:

$$G = \frac{m \text{ Med. Tiere}}{m \text{ Kontroll-Tiere}}$$

Ein vereinfachtes Maß zum anschaulichen Vergleich der Speicherkurven stellt der jeweilige Neigungswinkel, der sich am Schnittpunkt der Geraden mit der Abszisse ablesen läßt, dar. (Tabelle 11)

Tabelle 11: Arithmetische Auswertung der Speicherkurven

Tiergruppe	Aktiv.anstieg über der Leber $m = \frac{\log 4}{t}$	Grad der Aufn.fähigk. $G = \frac{m \text{ Med.T.}}{m \text{ K.T.}}$	Neigungs- winkel
Kontroll-T.	0,06	---	47°
Endoxan I	0,10	1,67	60°
Endoxan II	0,05	0,83	50°
Endoxan III	<u>0,14</u>	<u>2,67</u>	<u>67°</u>
Endoxan IV	0,12	2,00	64°
Macrodex I	0,11	1,87	64°
Macrodex II	0,11	1,87	62°
Macrodex III	0,09	1,50	60°

Betrachten wir die so erhaltenen Ergebnisse der Speicherkurven und vergleichen sie untereinander, so wird deutlich, daß mit Ausnahme der Endoxan-Serie II sämtliche vorbehandelten Tiergruppen gegenüber den Tieren des Kontroll-Kollektivs das Aktivitätsmaximum über dem Erfolgsorgan früher erreichen. Dies kommt einmal zum Ausdruck im steileren Verlauf der Kurven (Abb. 4 und 5), die im Vergleich zur Normalkurve je einen statistisch gesicherten Unterschied zeigen (Tabelle 12),

sowie anhand der arithmetischen Auswertungen (Tabelle 11).

Eine einmalige Stoß-Dosis von 130 mg / kg KG Endoxan (E III) getestet nach 18 Stunden und von 33 mg / kg KG (E IV) getestet nach 6 Stunden ergeben die stärksten Abweichungen. Wird eine andere Tiergruppe mit derselben hohen Dosis von 130 mg / kg KG behandelt aber erst 72 Stunden post inj. getestet (E II), so ist die Abweichung von den Kontroll-Tieren nicht signifikant. Eine mittlere Kurvenabweichung zeigen die Tiere, die über drei Wochen mit einer kleinen Dosis von 6 mg / kg KG chronisch behandelt und dann getestet werden (E I). (Abb. 4; Tabelle 12).

Alle mit Macrodex 6 % behandelten Tiergruppen zeigen zwar eine signifikante Abweichung von der Normalkurve im Sinne eines früheren Erreichens des Aktivitätsmaximums, jedoch zeigen die einzelnen Gruppen untereinander keine signifikante Abweichung. d.h. Dosisunterschiede werden nicht sichtbar. (Abb. 5; Tabelle 12).

Tabelle 12: Statistische Prüfung der Mittelwertsdifferenzen der Speicherkurven anhand der T-Diff.

T-Werte über 3,0 entsprechen einem statistisch gesicherten Unterschied der Mittelwerte.

K.T. / Endoxan	I	:	T - Differenz =	4,2
K.T. / Endoxan	II	:	T - Differenz = (	1,9)
K.T. / Endoxan	III	:	T - Differenz =	6,84
K.T. / Endoxan	IV	:	T - Differenz =	5,49
Endoxan	I / II	:	T - Differenz = (	2,0)
Endoxan	I / III	:	T - Differenz =	3,6
Endoxan	I / IV	:	T - Differenz = (	1,8)
Endoxan	II / III	:	T - Differenz =	3,6
Endoxan	II / IV	:	T - Differenz =	3,5
Endoxan	III / IV	:	T - Differenz = (	0,62)
K.T. / Macrodex 6%	I:	:	T - Differenz =	3,4
K.T. / Macrodex 6%	II:	:	T - Differenz =	5,9
K.T. / Macrodex 6%	III:	:	T - Differenz =	5,2
Macrodex 6%	I / II	:	T - Differenz = (	1,7)
Macrodex 6%	I / III	:	T - Differenz = (	1,2)
Macrodex 6%	II / III	:	T - Differenz = (	0,05)

c) Leberaktivität während der Entspeicherung

Den Rückgang der Aktivität über der Leber beobachteten wir in zeitlich fraktionierten Messungen. Auch diese Werte setzten wir in prozentuale Abhängigkeit zum maximalen Speicherwert (Aktivitätsmaximum), d.h. der Anfangswert beträgt 100 %, um über Stunden und Tage langsam abzufallen (Tabellen 13 bis 20). Jeder Wert ist wiederum das Mittel aller zu einer Gruppe zusammengefaßten Versuchstiere. Die Geschwindigkeit der Aktivitätsabnahme ist Ausdruck der Entspeicherungsleistung des RES, wie später noch erläutert wird.

Tabelle 13: Kontrolltiere (11 Kaninchen)

Zeit post inj.	% des Aktiv.max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+	σ_-^+
30 min	93,3	2,76	8,30
1 Std	73,1	3,84	8,45
3 Std	50,4	3,82	10,69
6 Std	34,1	4,31	12,1
9 Std	26,9	3,72	9,65
12 Std	17,8	2,89	4,91
18 Std	16,7	2,08	4,16
24 Std	12,3	1,95	5,85
48 Std	4,2	0,28	0,84

Tabelle 14: Endoxan-Serie I (5 Kaninchen)

Dosierung: 25 Tage je 6 mg / kg KG

Zeit post inj.	% des Aktiv.max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+	σ_-^+
30 min	94,1	1,79	4,0
3 Std	49,9	2,19	4,93
5 Std	37,4	3,23	7,25
7 Std	30,4	2,28	5,13
9 Std	25,4	2,26	5,06
24 Std	15,6	1,34	3,0
48 Std	8,3	0,55	1,24

Tabelle 15: Endoxan-Serie II (5 Kaninchen)

Dosierung: 1 mal 130 mg / kg KG

Messung : 72 Std post inj.

Zeit post	% des Aktiv.max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+	σ_-^+
45 min	86,6	3,92	8,78
3 Std	48,6	3,79	8,5
5 Std	39,8	3,71	8,32
7 Std	40,5	3,64	8,15
9 Std	29,9	2,18	4,9
12 Std	30,7	1,28	2,86
24 Std	20,8	1,36	2,72
48 Std	9,9	0,03	0,05

Tabelle 16: Endoxan-Serie III (8 Kaninchen)
 Dosierung: 1 mal 130 mg / kg KG
 Messung : 72 Std post inj.

Zeit post inj.	% des Aktiv max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+	σ_-^+
30 min	91,1	2,2	5,72
3 Std	56,7	8,86	20,6
5 Std	38,0	5,4	12,6
7 Std	33,9	4,84	11,6
9 Std	31,7	3,34	9,45
17 Std	22,8	2,70	6,06
24 Std	18,2	1,7	4,83
48 Std	14,6	1,61	4,55

Tabelle 17: Endoxan-Serie IV (5 Kaninchen)
 Dosierung: 1 mal 33 mg / kg KG
 Messung : 6 Std post inj.

Zeit post inj.	% des Aktiv max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+	σ_-^+
30 min	87,3	3,1	6,95
1 Std	64,1	7,65	17,1
3 Std	37,6	6,14	13,72
5 Std	28,5	5,4	12,2
7 Std	22,1	3,64	8,16
9 Std	20,0	3,16	7,1
24 Std	12,3	2,75	6,16
30 Std	7,8	1,56	3,36
48 Std	6,4	1,43	3,2

Tabelle 18: Macrodex 6%-Serie I (5 Kaninchen)
Dosierung: 3 Tage je 10 ml / kg KG

Zeit post inj.	% des Aktiv.max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+	σ_-^+
30 min	88,5	2,09	5,81
3 Std	34,1	5,37	12,0
5 Std	22,2	2,9	6,5
7 Std	17,8	1,45	3,26
9 Std	15,9	1,54	3,44
21 Std	13,1	1,17	1,63
22 Std	11,1	2,24	3,88
30 Std	7,9	0,58	1,13
48 Std	6,4	0,58	1,13

Tabelle 19: Macrodex 6%-Serie II (5 Kaninchen)
Dosierung: 3 Tage je 25 ml / kg KG

Zeit post inj.	% des Aktiv.max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+	σ_-^+
30 min	91,1	1,66	3,72
3 Std	51,1	1,11	24,9
5 Std	35,7	6,01	13,46
7 Std	29,5	6,5	14,6
9 Std	24,2	4,87	10,9
17 Std	15,0	1,07	1,90
18 Std	21,3	3,6	7,2
24 Std	12,5	1,59	3,56
48 Std	6,7	0,61	1,9

Tabelle 20: Macrodex 6%-Serie III (5 Kaninchen)

Dosierung: 1 mal 50 ml / kg KG

Messung : 18 Std post inj.

Zeit post inj.	% des Aktiv.max. (Mittelwerte)	Fehlerberechnung	
		σ_M^+	σ_-^+
30 min	84,7	3,21	7,21
1 Std	52,9	4,59	10,4
3 Std	49,7	8,1	18,2
5 Std	35,6	6,29	14,1
7 Std	27,2	3,95	8,85
9 Std	25,4	4,27	9,59
24 Std	12,3	2,34	5,35
48 Std	8,9	0,61	2,68

Die Mittelwerte der Entspeicherung werden ebenfalls halblogarithmisch aufgetragen. Dabei läßt sich feststellen, daß sich die Einzelpunkte zu jeweils zwei Geraden ordnen, von denen eine bedeutend steiler als die andere verläuft (Abb. 6 bis 8).

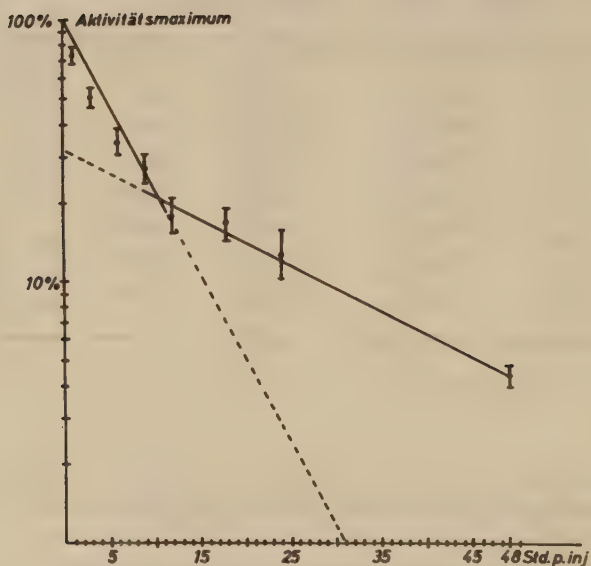


Abb.6: Entspeicherungskurve der Kontrolltiere
 Aktivitätsabfall in Prozent der Sättigung über
 der Leber
 (Jeder Kurvenpunkt stellt den Mittelwert aller
 Tiere einer Gruppe dar.)

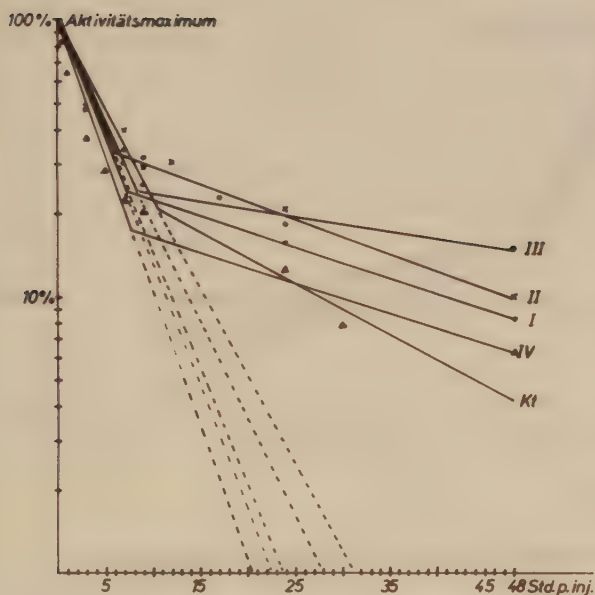


Abb.7: Entspeicherungskurven nach Endoxan-Behandlung

Serie I:	25 mal je	6 mg / kg KG
Serie II:	1 mal	130 mg / kg KG Messung
		72 Std p.inj.
Serie III:	1 mal	130 mg / kg KG Messung
		18 Std p.inj.
Serie IV:	1 mal	33 mg / kg KG Messung
		6 Std p.inj.
KT	:	Kontrolltiere

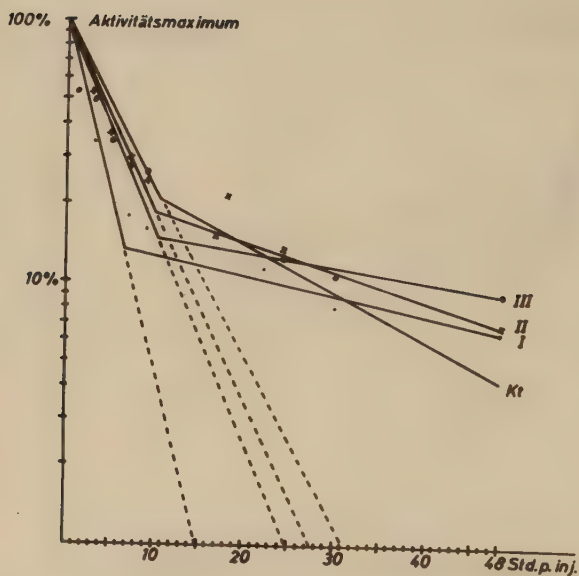


Abb.8: Entsperkungskurven nach Macrodex 6%-Behandlung

Serie I : 3 mal je 10 ml / kg KG

Serie II : 3 mal je 25 ml / kg KG

Serie III : 1 mal 50 ml / kg KG Messung

18 Std p.inj.

KT : Kontrolltiere

Bedeutend für den Entspeicherungsvorgang scheinen, wie wir später noch zeigen werden, die zweite Gerade bzw. die Abweichungen der einzelnen Geraden voneinander zu sein. Die Anfangsgerade verläuft bei allen Gruppen nahezu gleich. Um daher den Aktivitätsabfall zu einem späteren Zeitpunkt formelmäßig mitzuerfassen, bestimmen wir die Geschwindigkeit des Aktivitätsabfalls über der Leber in der bei der Auswertung der Speicherkurven angegebenen Weise. Hier allerdings halten wir die Zeit von 2 Tagen konstant und berechnen, wieviel der anfänglichen Konzentration zu diesem Zeitpunkt noch vorhanden ist (Tabelle 21).

Tabelle 21: Arithmetische Auswertung der Entspeicherungskurven

Tiergruppe	Aktiv.abfall über der Leber	Grad der Ent- speich.fähigk.
	$m = \frac{\log \frac{C_1}{C_2}}{2}$	$G = \frac{m \text{ Med.T.}}{m \text{ K.T.}}$
Kontroll-T.	0,69	---
Endoxan I	0,54	0,78
Endoxan II	0,52	0,76
Endoxan III	<u>0,39</u>	<u>0,57</u>
Endoxan IV	0,59	0,86
Macrodex 6% I	0,59	0,86
Macrodex 6 % II	0,58	0,84
Mecrodex 6% III	0,54	0,78

Es wird deutlich, daß der erste Abschnitt der Entspeicherungskurven bei allen Tiergruppen einschließlich der Kontrollgruppe etwa gleich steil und ohne stärkere Abweichungen voneinander verläuft. Die Kurven

aber, die aus Mittelwerten späterer Messungen gebildet werden, verlaufen gegenüber dem Kontrollkollektiv wesentlich flacher, so daß nach 48 Stunden bei allen behandelten Tieren mit Ausnahme der Endoxan-Serie IV unter Berücksichtigung der T-Differenz (Tabelle 22) der Aktivitätsabfall über der Leber prozentual geringer ist (Abb. 7 und 8; Tabelle 21).

Wie bei den Speicherkurven läßt sich auch hier innerhalb der Endoxan-Gruppe eine Dosisabhängigkeit feststellen. Kurvenverlauf und arithmetische Auswertung (Abb. 7; Tabelle 21) machen deutlich, daß die mit den hohen Stoß-Dosen behandelten Tiergruppen (E II und E III) zu den genannten Zeitpunkten den geringsten Aktivitätsabfall über der Leber aufweisen. Es folgt die Tiergruppe, die chronisch über drei Wochen behandelt wurde (E I), während eine einmalige niedrige Dosis keine signifikante Abweichung von der Normalkurve zeigt (E IV).

Die mit Macrodex 6 % behandelten Tiere zeigen im Kurvenverlauf sowie in der arithmetischen Auswertung (Abb. 8; Tabelle 21) ebenfalls einen verminderten Aktivitätsabfall, jedoch kann keine statistisch gesicherte Dosisabhängigkeit festgestellt werden (Tabelle 22).

Tabelle 22: Statistische Prüfung der Mittelwertsdifferenzen der Entspeicherungskurven anhand der T-Differenz.

T-Werte über 3,0 entsprechen einem statistisch gesicherten Unterschied der Mittelwerte.

K.T. / Endoxan I	: T - Differenz = 6,6
K.T. / Endoxan II	: T - Differenz = 20,0
K.T. / Endoxan III	: T - Differenz = 6,2
K.T. / Endoxan IV	: T - Differenz = (1,5)
Endoxan I / II	: T - Differenz = (2,9)
Endoxan I / III	: T - Differenz = 3,6
Endoxan I / IV	: T - Differenz = (1,2)
Endoxan II / III	: T - Differenz = 8,7
Endoxan II / IV	: T - Differenz = (2,5)
Endoxan III / IV	: T - Differenz = 3,6
K.T. / Macrodex 6% I	: T - Differenz = 3,4
K.T. / Macrodex 6% II	: T - Differenz = 3,8
K.T. / Macrodex 6% III	: T - Differenz = 7,0
Macrodex 6% I / II	: T - Differenz = (0,4)
Macrodex 6% I / III	: T - Differenz = (2,9)
Macrodex 6% II / III	: T - Differenz = (2,6)

III. Diskussion der Ergebnisse

1. Wirkung von Endoxan und Macrodex 6 % auf die Phagozytosefunktion des Leber - RES beim Kaninchen

Um einen Einblick in die Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft des RES vor und nach medikamentöser Belastung mit Endoxan und Macrodex 6 % zu bekommen, wandten wir uns einer der wichtigsten Teilfunktionen des RES, der Phagozytose, zu. Mit einer von BENACERRAF u. Mit. (1957) angegebenen und in der Herstellung von HESS (1960), ZICKFELDT (1960) und JOSEPH (1965) modifizierten Testsubstanz, benutzten wir eine von HESS (1960) entwickelte Direktmethode zur dynamischen Funktionsprüfung des RES. Als relativ leicht faßbares Erfolgsorgan diente uns die Leber, die nachgewiesenermaßen 90 % angebotener Speicherstoffe aufnimmt (BENACERRAF, HALPERN, STIFFEL, CRUCHAND u. BIOZZI 1955, HESS 1960). Ohne durch umfangreiche Untersuchungsmaßnahmen die Organtätigkeit zu stören, konnten wir so die Aufnahme und Abgabe von Radiojod-markiertem, hitzedenaturiertem Humanalbumin über der Leber messen. Als Resultat erhielten wir von indirekten Messungen unabhängige, gut reproduzierbare Ergebnisse bei gleichen Ausgangsbedingungen.

Betrachten wir den Verlauf der Aktivitätskurven des Kontrollkollektivs, die als Geraden im halblogarithmischen System aufgetragen die mittleren Geschwindigkeiten der Aufnahme und Abgabe in prozentualer Abhängigkeit vom Sättigungswert darstellen, so spiegeln sie den Ablauf der einzelnen Phasen der Phagozytose, wie wir ihn früher geschildert haben, deutlich wieder. In der Speichergeraden, die dem ansteigenden Schenkel der Originalkurve entspricht, kommt vorwiegend die Inkorporierung der zu phagozytierenden Substanz durch die speichernden Elemente zum Ausdruck. Nahe dem Speichermaximum beginnen die Werte stark von der Geraden

abzuweichen, welches als Ausdruck der folgenden vitalen Zellfunktion, dem Abbau und der Elimination, anzusehen ist. Letztere werden nicht erst im Abfall der Kurve sichtbar, sondern überlagern schon den Kurvenanstieg.

Deutlicher zum Ausdruck kommen die Abbauvorgänge und insbesondere die enzymatische Verdauung in der Entspeicherungskurve. Wir können feststellen, daß sich die Mittelwerte der über der Leber gemessenen Aktivitäten zu zwei unterschiedlich steil verlaufenden Geraden anordnen, die jeweils Ausdruck der mittleren Abbaugeschwindigkeit sind. Eine rasche Phase innerhalb der ersten zehn Stunden wird von einer langsameren Phase, die sich über mehr als 48 Stunden erstreckt, abgelöst. Eine Erklärung hierfür, die allerdings nicht beweisbar ist, wäre, daß in der ersten Phase Partikel, die in relativ loser Bindung zur Zelle gestanden haben, freigelassen werden, während in der zweiten Phase die fermentative Aufschließung der aufgenommenen Eiweißmoleküle mit anschließender Elimination der Stoffwechselendprodukte erfolgt (HESS 1960).

Halten wir uns diese Vorgänge vor Augen und betrachten nun die Kurvenverläufe, die wir nach Behandlung der Tiere mit Endoxan bzw. Macrodex 6 % aber sonst unter denselben Ausgangsbedingungen erhalten, so zeigt sich deutlich, daß die Geschwindigkeit der Aktivitätszunahme über der Leber erhöht ist, d.h. die ersten Phasen der Phagozytose laufen gegenüber denen des Kontrollkollektivs beschleunigt ab. Auf den ersten Blick scheint eine Zellaktivierung durch die genannten Medikamente vorzuliegen, wobei von der Tatsache ausgegangen wird, daß eine aktivierte Phagozytose mit gesteigerter Zellaktivität und umgekehrt gleichzusetzen ist.

Dagegen aber glauben wir, daß die gesteigerte Phagozytose, wie sie in den Speicherkurven zum Ausdruck kommt, nicht Ausdruck einer gesteigerten Funktion der Zelle ist, sondern auch Folge einer Zellschädigung sein kann.

Wie in dem Abschnitt über den Verlauf der Phagozytose im einzelnen geschildert wurde, ist diese in ihren beiden ersten Phasen der Migration und Inkorporation vorwiegend eine Frage physikalisch-chemischer Oberflächenverhältnisse und weniger von den Lebensfunktionen der Zelle selbst abhängig. Es wäre also sehr wohl denkbar, daß eine Phagozytosesteigerung die Folge einer Zellschädigung sein kann, wenn dadurch die Oberflächenabsorption gesteigert wird.

Daß tatsächlich die gesteigerte Oberflächenabsorption Ausdruck einer Zellschädigung sein kann, zeigen außerdem die in den letzten Jahrzehnten angestellten Bakterienspeicherungsversuche von BULL (1915), SCHWIENHORST (1928), CHROM (1935), GORDON, COOPER u. MILLER (1955) und HELLER (1957). Sie haben übereinstimmend gefunden, daß nach Röntgenganzkörperbestrahlung die Phagozytose von intravenös injizierten Bakterien im RES, gemessen an der Elimination aus dem Blut, unbehindert abläuft, daß jedoch die Bakterienverdauung in den Retikulumzellen gestört ist. Es kommt nicht wie beim Normaltier zur restlosen Abtötung und Auflösung der phagozytierten Bakterien, sondern nach einer gewissen Latenzzeit tauchen lebensfähige Keime wieder im Blut auf. Desgleichen haben HESS u. Mit. (1960) mittels der geschilderten Direktmethode nach Ganzkörperbestrahlung und GRAUL, HUNDESHAGEN u. JOSEPH (1961) am Herz-Lungen-Präparat des totalbestrahlten Kaninchens eine leicht beschleunigte RES-Dynamik bei gleichzeitig eingeschränkter RES-Kapazität festgestellt.

Einen Beweis dafür, daß die in unseren Versuchen beschleunigte Dynamik Ausdruck einer Zellschädigung durch Medikamente und nicht etwa ein Stimulus der Zellaktivität bedeutet, zeigt uns das Verhalten der Entspeicherungskurven. Hier zeigt sich deutlich, allerdings erst während der jeweils zweiten Kurvenabschnitte, eine Verlangsamung der Aktivitätsabnahme während der zweitägigen Beobachtungszeit. Dieser Kurvenabschnitt, der die

Phase des enzymatischen Abbaus und der Elimination des Kolloids darstellt, macht damit die Hemmwirkung der benutzten Medikamente auf die Zellaktivität und damit auf die Gesamtheit des Phagozytoseablaufs deutlich. Die Leistungsminderung, die nach Macrodex 6 % unabhängig von der Dosierung erscheint, zeigt dagegen deutliche Abhängigkeit von der Dosierung bei den mit Endoxan behandelten Tiergruppen, und zwar finden wir das stärkste Ausmaß der Hemmung sechs Stunden nach einer applizierten hohen Stoß-Dosis.

2. Grenzen der Methode

Betrachten wir die Versuchsergebnisse und ihre Bedeutung für die Phagozytoseleistung des RES, so wird klar, daß mit der geschilderten Methode der Funktionsablauf zwar zahlenmäßig ausgewertet werden kann, daß diese Berechnungen jedoch nicht auf absolute Werte zurückzuführen sind und sie somit auch nichts im quantitativen Sinne über das Phagozytoseverhalten nach Behandlung der Versuchstiere mit Endoxan und Macrodex 6 % aussagen. Die arithmetische Umwandlung der Kurven und ihre zahlenmäßige Erfassung dient lediglich dem Vergleich der einzelnen Kurvenbilder untereinander. Damit sind sie ein rein qualitatives Maß zur Interpretation des Funktionsablaufs der Phagozytose, zur Erfassung der RES-Dynamik im Gegensatz zur indirekten Phagozytoseuntersuchung mittels der Blutclearance. Die Deutung der Ergebnisse kann letztlich nur anhand von Beobachtungen über die Phagozytose, wie wir sie in der Literatur zahlreich finden, gemacht werden.

Den Ausgangspunkt unserer Berechnungen bildete jeweils der Sättigungswert, d.h. der Maximalwert der Radioaktivität über der Leber, der mit der Direktmethode festgestellt wurde. Bei vergleichenden Betrachtungen der Originalkurven und was später auch bei den Geraden im halblogarithmischen System zum Ausdruck kommt, läßt

sich zunächst nur sagen, daß im Vergleich zu den Kontrolltieren die Gruppen der behandelten Tiere dieses Aktivitätsmaximum frühzeitiger erreichen. Die Deutung dieses Phänomens läßt auf den ersten Blick und bei ausschließlicher Beobachtung der Speicherkurven mehrere Möglichkeiten zu:

- a) Die Aktivitätsmaxima werden zu einem früheren Zeitpunkt erreicht, weil das RES früher abgesättigt ist. Die in prozentualer Abhängigkeit zu diesem Sättigungswert berechneten Werte der Aktivitäts-Anstiegskurve sind Ausdruck einer verminderten Speicherfähigkeit, nachdem das RES durch Medikamente, Zelltrümmer u.ä. teilweise blockiert worden ist. Der Steilheitsgrad ist dann ein Maß für den Grad dieser Blockade.
- b) Die Aktivitätsmaxima werden unter Vernachlässigung einer verminderten Speicherfähigkeit lediglich schneller erreicht. Der Verlauf der Anstiegskurven ist dann nur ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der das RES gesättigt wird. Je steiler die Kurven verlaufen, desto höher ist die Geschwindigkeit der ersten Stufen der Phagozytose. Unter Berücksichtigung der Grenzflächentheorie haben wir damit ein Maß für den Grad einer Zellaktivitätsstörung.
- c) Beide Deutungsmöglichkeiten überlagern sich

Anhand der Speicherkurven und ihrer arithmetischen Auswertung läßt sich nicht sicher die eine oder andere Möglichkeit ausschließen. Bei der angewandten Direktmethode zur Messung der Aktivität über der Leber erhalten wir keine absoluten Impulswerte. Die Zahl der Fehlermöglichkeiten durch Variation des Körpergewichtes, der Lebergröße und der Verteilung im Gesamt-RES wäre zu groß, um aus der injizierten Test-Dosis (in Impulsen) und den gemessenen Impulshöhen über der Leber

direkt auf den Phagozytosegrad des Leber-RES zu schließen. Es können daher aus der arithmetischen Auswertung keine Aussagen darüber gemacht werden, ob die Medikamente das RES in seiner Speicherkapazität hemmen. Ebenso läßt sich hiermit eine Einschränkung der Zellaktivität, die sich in einer Beschleunigung der Phagozytose-tätigkeit äußert, aus den Speicherkurven nicht eindeutig ablesen, da die arithmetische Auswertung in diesem Falle eine unveränderte Speicherkapazität bei unbehandelten und behandelten Tieren voraussetzt.

Darüber hinaus läßt sich nicht sicher feststellen, wie weit unsere Ergebnisse, einerlei in welcher Richtung sie erklärt und gewertet werden, durch die ungeheure Reparations- und Proliferationskraft des RES verfälscht und aufgehoben werden.

Um nun doch eindeutiger Erklärungen für die Ergebnisse unserer Speicherversuche zu gewinnen, wenden wir uns den Entspeicherungskurven zu. Grundsätzlich lassen sich hier dieselben Deutungsmöglichkeiten wie wir sie bei den Speicherkurven aufgezeichnet haben, anwenden. Auch sie lassen sich mit unserer Methode aus den vorgenannten Gründen nicht anhand von absoluten Werten auswerten, sie sind ebenfalls durch Berechnung ihrer prozentualen Abhängigkeit vom maximalen Speicherwert entstanden.

Wäre diese , auch mit Sättigungswert bezeichnete obere Grenze lediglich Ausdruck der Speicherkapazität des RES bzw. einer Kapazitätsminderung nach Medikamentbehandlung, wie wir es oben als möglich angegeben haben, so müßte als logische Folge dieser Überlegung bei unbeeinflusster Geschwindigkeit des Aktivitätsabfalls die noch nach 48 Stunden verbliebene Aktivität der behandelten Tiere unterhalb der der Kontrolltiere liegen. Aber das Gegenteil ist der Fall: alle behandelten Tiere zeigen nach 48 Stunden über der Leber einen vom Ausgangswert abhängigen höheren Aktivitätsgrad als die Kontroll-

tiere. Daß dies nicht allein die Folge einer Kapazitätserhöhung des RES infolge proliferativer Vorgänge sein kann, zeigen die Speicherversuche, die in diesem Fall zur Erreichung des Aktivitätsmaximums bei unveränderter Aufnahmegeschwindigkeit mehr Zeit im Gegensatz zu den Kontrollversuchen benötigen würden.

Wie wir aus zahlreichen diesbezüglichen Untersuchungen wissen, geschieht der Entspeicherungsvorgang mit dem Abbau und der Elimination der Kolloide auf Grund aktiver Zellarbeit. Demnach spiegelt der Verlauf der Kurven deutlich eine Verlangsamung dieses Teiles der Phagozytose wieder, die eindeutig auf eine Schädigung der Zellaktivität zurückzuführen zu sein scheint. Zeigt sich im zweiten Teil der Phagozytose aber eine deutliche Zellschädigung, so müssen, da wohl im Falle einer Beeinflussung durch Medikamente die Funktion in ihrem ganzen Ablauf betroffen ist, die Abweichungen der Anstiegs-Kurven der behandelten Tiere von der der Kontrolltiere ebenfalls Ausdruck einer Zellschädigung sein.

Es ist allerdings nicht auszuschließen, daß die sicher vorhandene Zellschädigung von einer Kapazitätsveränderung überlagert wird. Bei einer Kapazitätssteigerung infolge Reparations- und Proliferationsvorgänge würden wir eine stärkere Abweichung der Entspeicherungskurven von der der Kontrolltiere im Sinne einer höheren Restaktivität über der Leber nach 48 Stunden erwarten. Haben diese Kompensationsvorgänge jedoch noch nicht eingesetzt und findet zum Zeitpunkt der Messung lediglich eine Teilblockade des RES statt, würde man wahrscheinlich eine Annäherung der Kurven an die Normalkurven beobachten.

Nach dieser allerdings rein hypothetischen Interpretation der Entspeicherungskurven wäre unter denselben Bedingungen das Verhalten der Speicherkurven zu ihrer Normalkurve genau umgekehrt anzunehmen.

Es läßt sich zusammenfassend mit Sicherheit eine Schädigung der vitalen Zellfunktion der Phagozytose unter dem Einfluß von Endoxan und Macrodex 6 % nachweisen. Ebenfalls scheint es sicher, daß diese Funktion im Falle der mit Endoxan behandelten Tiere von der Dosierung und dem Zeitpunkt der Testung abhängig ist. Es bestehen signifikante Unterschiede bei diesen Kurven. Welche Dosierung aber zu welchem Zeitpunkt den stärksten Effekt hervorzurufen vermag, läßt sich nicht eindeutig bestimmen, da sich unterschiedliche Phagozytosegeschwindigkeiten (= Dynamik) einerseits, sowie Blockade, Reparation und Proliferation (= Kapazität) ^{andererseits} zu stark überlagern.

3. Bedeutung der Methode und ihrer Ergebnisse für die RES-Funktion beim Menschen

Die eingangs gestellte Frage, ob die verwendeten Medikamente Endoxan und Macrodex 6 % die Funktion des RES und hier im besonderen Maße die Phagozytose in all ihren Phasen in Form einer Hemmwirkung beeinflussen können, läßt sich somit bejahen. Die von uns angewandte Direktmethode gibt uns durch allerdings rein qualitative Auswertung Aufschluß über die Dynamik der Phagozytose, auf die infolge direkter (Störung der vitalen Zellfunktion, teilweise Blockade) und indirekter (Speicherung von Zelltrümmern nach Endoxan-Applikation) Schädigung eine deutliche Funktionshemmung ausgeübt wird.

Diese, dem eigentlichen bisherigen klinischen Anwendungsbereich der Medikamente entgegengerichtete Eigenschaft, die Ausdruck einer unspezifischen Reaktionsweise des RES ist, sollte bei deren Anwendung und Dosierung Beachtung finden.

Insbesondere sind hier neben der Grundkrankheit bestehende Infektionen, Erkrankungen, die mit Hypoproteinämie einhergehen sowie alle größeren operativen Eingriffe

zu nennen, die zur Vermeidung der von uns untersuchten und in diesen Fällen zu einer evtl. Nebenwirkung heranwachsenden Eigenschaft des RES eine besondere Behandlung (Antibiotika-Schutz, Proteingaben) erforderlich machen. Andererseits haben wir mit den genannten Medikamenten und ihrer hemmenden Wirkung auf die RES-Funktion Mittel in der Hand, das Immunsystem temporär zu schwächen oder gar auszuschalten. Die Übertragung von Geweben zwischen genetisch verschiedenen Individuen scheitert normalerweise am Auftreten immunallergischer Vorgänge, die sich in Nekrose und Abstoßung des Transplantates äußern. Sowohl für die Immunisierung des Empfängers wie auch für die Zerstörung des Transplantates scheint der direkte Kontakt zwischen Transplantat und Wirtszelle wesentlich. Die Antikörperbildung des Empfängers gegen das Transplantat ist eine vorwiegend zelluläre Reaktion. In den lymphoretikulären Geweben kommt es nach Übertragung der genetischen Information zur Aktivierung sogenannter immunologisch kompetenter (lymphoider) Zellen, die als Träger der Antikörperbildung angesehen werden. Ob die zum Zeitpunkt der Abwehr in den Transplantaten nachweisbaren Zellen nun selbst Antikörper bilden oder diese nur transportieren, ist bisher ebenso ungeklärt wie die Rolle humoraler Antikörper und bestimmter Serumfaktoren (Komplement) bei der Abwehr eines Transplantates.

Zur Verhinderung dieser sogenannten Homotransplantationsreaktion, die bei eineiigen Zwillingen und bei Individuen mit defektem Immunsystem ausbleibt, hat man auf zahlreichen Wegen mehr oder weniger erfolgreich versucht, das Immunsystem temporär zu schwächen oder sogar auszuschalten. Es kamen Totalbestrahlungen, Nebennierenrindenpräparate und Zytostatika zur Anwendung. (ALLGÖWER 1966, BROSIG 1966).

Geht die Lymphozytenaktivierung der Phagozytosefunktion des RES parallel und bestimmte Untersuchungen

(Blockadeversuche, Leukozytenkurven) sprechen dafür, so wäre es denkbar, daß die genannten Medikamente als weitere Immunsuppressiva in Frage kommen, d.h., daß es unter ihrer Anwendung gelingt, Homo- oder sogar Heteroplastiken zu ermöglichen. Eine vorübergehende Infektionsgefahr muß dabei allerdings in Kauf genommen werden.

Es wird ersichtlich, daß die Phagozytose als bedeutende Schlüsselfigur für die RES-Funktionen einer besonderen Beobachtung bedarf. Es ist in diesem Zusammenhang von größter Wichtigkeit, Methoden auszuarbeiten, die reproduzierbare Ergebnisse liefern. Zwar lassen sich diese Ergebnisse, die wir bezüglich des Endoxans und des Macrodex 6 % im Tierversuch erhalten haben, nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, jedoch läßt sich bei genügender tierexperimenteller Absicherung die Methode auch beim Menschen anwenden, um mit ihr die Einflüsse von Medikamenten auf die Phagozytose- bzw. RES-Funktion zu untersuchen. Außerdem ist zu erwarten, daß die untersuchten Medikamente im menschlichen RES ähnliche Reaktionen hervorrufen wie es die Ergebnisse der Tierversuche zeigen.

D. Zusammenfassung

Nach einer kurzen Einleitung über Morphologie und Funktion des RES sowie über Problem und Fragestellung der vorliegenden Arbeit wird ein Überblick über den Mechanismus der Phagozytose als Teilfunktion des RES und über Möglichkeiten von Funktionsuntersuchungen gegeben. Es soll untersucht werden, ob es gelingt, mit in der Klinik eingeführten Medikamenten - hier an den Beispielen eines Zytostatikums und eines Plasmaexpanders - die Phagozytosefunktion zu beeinflussen. Im Anschluß daran stellt sich die Frage, welche unerwünschten Neben-

wirkungen bei der therapeutischen Anwendung dieser Medikamente auftreten können und welche Bedeutung ihnen für die Unterdrückung immunologischer Reaktionen bei Organtransplantationen zukommt. Die pharmakologischen Eigenschaften und die klinische Bedeutung der zu untersuchenden Medikamente Endoxan^R und Macrodex 6%^R werden geschildert.

Es folgt in eigenen Versuchen die Untersuchung der Phagozytosefunktion beim Kaninchen ohne und nach Behandlung mit den genannten Medikamenten. Verwendet wird eine von HESS (1960) entwickelte Methode zur direkten Messung der Organaktivität, wobei hitzedenaturiertes und mit ¹³¹Jod markiertes Humanalbumin definierter Teilchengröße und Teilchenzahl als Testsubstanz benutzt wird. Gemessen werden in kontinuierlicher Aufzeichnung der Anstieg und in fraktionierten Messungen der Abfall der Radioaktivität über der Leber post injectionem. Im Gegensatz zu früheren Autoren, die aus der Blutclearance indirekt auf die Phagozytosefähigkeit des RES und damit lediglich auf einen Funktionszustand geschlossen haben, dient diese direkte Radiographie der Beobachtung der Dynamik des RES.

Die Ergebnisse zeigen, daß unter dem Einfluß von Endoxan^R und Macrodex 6%^R eine schnellere Absättigung des Leber-RES und eine langsamere Abgabe der Aktivität bei behandelten Tieren im Vergleich zu nicht behandelten Tieren stattfindet. Es wird versucht zu erklären, wieso beide, sowohl beschleunigte Speicherung als auch verzögerte Entspeicherung Zeichen einer Schädigung der vitalen Zellfunktion sind. Dabei werden die Grenzen der Methode und die Möglichkeiten der Auswertung der Ergebnisse eingehend erörtert. Signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Dosis und dem Zeitpunkt der Messung p.i. sind zwar z.T. vorhanden, kön-

nen aber nicht ausgewertet werden, da die Ergebnisse von den Auswirkungen der starken Reparations- und Proliferationskräfte des RES überlagert werden.

Zum Schluß werden unter Berücksichtigung der geschilderten phagozytosehemmenden Eigenschaften der beiden Medikamente die Anwendung der Funktionsprobe beim Menschen sowie die Bedeutung einer Funktionshemmung als unerwünschte Nebenwirkung und im Rahmen einer Steigerung der Transplantationstoleranz als Immunsuppressiva erörtert.

D. LITERATURVERZEICHNIS

- ADO, A.D. "Über den Verlauf der oxydativen und glykolytischen Prozesse in den Leukozyten des entzündeten Gewebes während der Phagozytose".
Z.ges.exp.Med. 87, 473 (1933).
- ALLGÖWER, M. "Organtransplantation"
MKurse ärztl.Fortbild.2, 90 (1966).
- ARNETH, J. "Die quantitative Blutlehre". Münster
1920, 1925.
- ASCHOFF, L. "Das Retikuloendotheliale System"
Ergebn.inn.Med.Kinderheilk.26, 1 (1924)
- BALDRIGE, C.W., R.W.GERARD "The extra respiration of phagozytosis."
Amer.J.Phyiol. 103, 235 (1933).
- BAUMANN, A., C.SCHILLING "Kontrastuntersuchungen von Milz und Leber"
Klin.Wschr.II, 1249 (1931).
- BAUMANN, E. zitiert nach: GERHARTZ, H., D.ALGEN-
STAEDT, D.KESSEL: "Grundlagen zur
Chemotherapie mit Endoxan"
Internist (Berl.) 6, 278 (1960).
- BECKER, H.J., H.FISCHER
zitiert nach: HOFF 1957: VI^e Congrès
de la Société Européenne d'Hemato-
logie 1957.
- BENACERRAF, G., B.N.HALPERN, G.BIOZZI, S.A.BENOS
"Quantitative study of the granulo-
peptic activity of the reticulo-endo-
thelial system."
Brit.J.exp.Path.35, 97 (1954).
- BENACERRAF, G., B.N.HALPERN, S.STIFFEL, D.CRUHAND,
G. BIOZZI "Phagocytose d'une Fraction du Serum
chauffé et jodé par le système Réti-
culo-Endothelial et compartement
conscentif de ses cellules à l'égard
d'autres colloïdes."
Ann.Inst.Pasteur (Paris) 89, 601 (1955).
- BENACCERAF, G., G.BIOZZI, B.N.HALPERN, C.STIFFEL,
D.MOUTON "Study of the phagozytic activity of
the RES towards heat denatured human
serum albumin and the application of
this method to the measure of liver
blood flow."
Brit.J.exp.Path.38, 35 (1957).

- BENACERRAF, G., G. MIESCHER "Bacterial phagocytosis by RES in vivo under different immune conditions."
Ann.N.Y.Acad.Sci. 88, 184 (1960).
- BENHAMON, J.P., F. NICOLLO, A. LOVERDO, R. FAUVERT
"L'efficacite d'épuration du foi humain vis-a-vis de l'or colloidal radioactif (Au 198). Etude préliminaire d'une nouvelle technique de mesure de l'efficacite d'épuration.
in: Fellingner und Vetter: Radioaktive Isotope, S.25.
- BERENBAUM, M.C., J.N. BROWN
"Dosis-Wirkung-Beziehungen für Substanzen, die immunologische Reaktionen hemmen."
Immunology 7, 65 (1964).
- BIELING, R., S. ISAAC "Experimentelle Untersuchungen über die intravitale Hämolyse."
Z.ges.exp.Med. 28, 180 (1922).
- BIERSTEIN, R.M., A.M. RABINOWITSCH "Die phagozytäre Fähigkeit der Leukozyten bei Kaninchen mit veränderter Blutdrüsenkorrelation".
Klin.Wschr. 4, 2012 (1925).
- BIOZZI, G., B.N. HALPERN, C. STIFFEL "La cinétique de l'épuration sanguine de suspension colloïdales comme mesure de la circulation hépatique."
In: Fellingner und Vetter, Radioaktive Isotope, S. 93.
- BIOZZI, G., BENACERRAF, G., C. STIFFEL, B.N. HALPERN, D. MOUTON
"Influence de la quantité d'iode fixée sur les protéines sériques normales et modifiées par la chaleur sur la phagozytose de ces colloïdes par les cellules du SRE."
Ann.inst.Pasteur 92, 87 (1957).
- BRAUDE, A.J., J. FELTES, M. BROOKS "Differences between the activities of nature granulocytes in leukemic and normal blood."
J.clin.Invest. 33, 1036 (1954).
- BRAUER, R.W., LEONG, G.F., F. Mc ELROY, R.J. HOLLOWAY
"Circulatory pathways in the rat liver revealed by 32 P-chromic-phosphate colloid uptake in the isolated perfused liver preparation."
Amer.J.Physiol. 184, 593 (1956).

- BROCK, N., H. WILMANNS "Wirkung eines zyklischen N-Lost-Phosphamidesters auf experimentell erzeugte Tumoren der Ratte." Dtsch.med.Wschr.12, 453 (1958).
- BROSIG, W. "Nierentransplantation" MKurse ärztl.Fortbild.2, 86 (1966).
- BULL, C.G. "The fate of typhoid bacilli when injected intravenously into normal rabbits." J.exp.Med.22, 575 (1915).
- BÜSSEMAKER, J.U. "Der Einfluß von Teilkörper-Röntgenbestrahlung auf die Funktion des reticuloendothelialen Systems." Inaug.Diss. Marburg 1962.
- CANNON, P.R., F.L.SULLIVAN, E.F.NECKERMANN "Conditions influencing the disappearance of living bacteria from the blood stream." J.exp.Med.55, 121 (1932).
- CHROM, S.A. "Studies of effect of roentgenrays upon intestinal epithelium and upon reticuloendothelial cells of liver and spleen." Acta radiol. (Stockh.) 16, 641 (1935).
- COOPER, G.B., H.NEURATH "The influence of heat treatment on solution of crystalline horse albumine." J.phys.chem. 47, 383 (1943).
- DOBSON, E.L., G.N.GOFMAN, H.B.JONES, L.S.KELLY, L.A. WALKER "Studies with colloids containing radioisotopes of yttrium, zirconium and columbium in the bone marrow, liver and spleen." J.Lab.clin.Med. 34, 305 (1949).
- DOBSON, E.L., H.B.JONES "The behaviour of intravenously injected particulate material". Acta med.scand. Zu Bd.144, Suppl.273, 1 (1952).
- DOBSON, E.L., G.F.WARNER, C.R.FINNEY, M.E.JOHNSTON "The measurement of liver circulation by means of the colloid disappearance rate. I. Liver blood flow in normal young men." Circulation 7, 690 (1953).
- DOBSON, E.L. "Factors controlling Phagozytosis." Physiopathology of the RES, Blackwell Oxford 1957, S.80.

- DRINKER, C.K., L.A. SHAW "Quantitative distribution of particulate material manganese dioxide administered intravenously to the cat." J.exp.Med.33, 77 (1921).
- DROSTE, R., E.DORSZEWSKI, E.KOCH "Untersuchungen zur Frage der toxischen Blutschäden bei der Ratte durch hochdosierte zyklische N-Lost-Phosphamidester." Ärztl.Forsch.13, 27 (1959).
- DRUCKREY, H., D.STEINHOFF, M.NAKAYAMA, M., R.PREUSS-MANN, K.ÄNGER "Experimentelle Beiträge zum Dosis-Problem in der Krebs-Chemotherapie und zur Wirkungsweise von Endoxan." Dtsch.med.Wschr.83/14, 651 u. 715 (1963).
- EGER, W., H.E.KALLENBACH, C.SCHATTENFROH "Änderungen der allgemeinen Resistenz des Organismus unter dem Einfluß von Endoxan, E 39 und Trenimon." Strahlentherapie, 119, 132 (1962).
- EGGSTEN, M., H.HUNDESHAGEN "Beitrag zur Methode der Papierelektrophorese". Klin.Wschr.33, 14 (1955).
- ELLINGER, F. "Zellpermeabilität und Strahlenwirkung" Strahlentherapie 58, 464 (1937).
- FENN, W.O. "The phagocytosis of solid particles" I-IV. J.Gen.Physiol. 3, 465 u. 575 (1921).
- FENN, W.O. "The temperature coefficient of phagocytosis." J.Gen.Physiol. 4, 331 (1921/22).
- FENN, W.O. "The theoretical responses of living cells to contact with solid bodies." J.Gen.Physiol.4, 373 (1921/22).
- FOX, C.L., J.M.WINFIELD, L.B.SLOBODY, C.M.SWINDLER, J.K.LATTIMER "Electrolyte Solution approximating plasma concentrations with increased potassium for routine fluid and electrolyte replacement." J.Amer.med.Ass.148, 827 (1952).
- FRANCIS, G.E., W.MULLIGAN, A.WORMALL "Labelling of proteins with iodine-131, sulphur-35 and phosphorus-32." Nature 167, 748 (1951).
- FRESEN, O. "Zur Histo-Morphologie des RES". Klin.Wschr.24/25, 100 (1946/47).
- FRESEN, O. "Die Pathomorphologie des RES." Verh.dtsch.Ges.Path.37, 26 (1954).

- FREUND, R. "Das Problem des RES. Beitrag zur Partialfunktion der Zelle." Virchows Arch.path.Anat.286, 526(1932).
- FRIEDRICH, H.W., F.SCHAUTZ, H.L.Du MONT "Klinische und experimentelle Untersuchungen über Dextran." Der Anaesthesist 1, 144 (1952).
- FRIMMER, M. "Eine Methode zur Bestimmung der reticulo-endothelialen Clearance für Makromoleküle mit Hilfe von 32 P-markiertem Kalium-Natrium-Polymetaphosphat (I)." Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exper.Path. u.Pharm.217, 91 (1953).
- FRIMMER, M. "Weitere Untersuchungen zur Bestimmung der reticulo-endothelialen Clearance für Makromoleküle von 32 P-markiertem, Kalium-Natrium-Polyphosphat (II)." Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exper.Path. u.Pharm. 218, 313 (1953).
- FRIMMER, M. "Über das Verhalten der reticulo-endothelialen Clearance nach Infusion kolloidaler Blutersatzflüssigkeiten (III)." Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exper.Path. u.Pharm.218, 320 (1953).
- GABRIELI, E.R. "The velocity at which radioactive colloids disappear from the blood." Acta physiol.scand.53, 283 (1951).
- GABRIELI, E.R., H.HOLMGREN "Studies in the blockade of the reticuloendothelial system." Acta path.microbiol.scand. 31, 205 (1952).
- GERHARTZ, H. "Hepatotoxische Nebenwirkungen unter cytostatischer Therapie." Arzneimittel-Forsch.11, 191 (1961).
- GERHARTZ, H. "Die Beeinflussung der Leberfunktion und -morphologie durch eine Chemotherapie mit Cytostatika bei Hämoblastosen und Carcinosen." Verh.dtsch.Ges.inn.Med. München 14575, 568 (1961/62).
- GERHARTZ, H., D.ALGENSTAEDT, D.KESSEL "Grundlagen zur Chemotherapie mit Endoxan". Internist (Berl.) 6, 278(1960)

- GERLICH, N. zitiert nach: GERHARTZ, H., D. ALGEN-
STAEDT, D. KESSEL
"Grundlagen zur Chemotherapie mit
Endoxan"
Internist (Berl.) 6, 278 (1960).
- GOFMANN, J.W. "Studies with colloid containing radio-
isotope of yttrium, zirconium, colum-
bium and lanthanum."
J. Lab. clin. Med. 34, 297 (1949).
- GORDON, L.E., D.B. COOPER, C.P. MILLER
"Clearance of bacteria from the blood
of irradiated rabbits."
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 89, 577 (1955)
- GRAUL, H.E., H. HUNDESHAGEN, K. JOSEPH
"Untersuchungen über das Verhalten
des RES nach Strahleneinwirkung"
I. Mitteilung: Untersuchungen am iso-
lierten Kaninchen-Herz-Lungen-Präpa-
rat unter Verwendung von denaturiertem
131 J-Albumin.
Strahlentherapie 116, 585 (1961).
- GRÖNWALL, A. "Dextran and its use in kolloidal
infusion solutions."
Almqvist u. Wiksells, Stockholm, Schwe-
den (1957).
- GRUPPER, CH., A. COMMISSIONAT "Leucémides polymorphes
au cours d'une leucémie lymphoïde
chronique. Résultats immédiats favo-
rables du chloraminophène."
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 64, 135 (1957)
- de HAAN, J. "Über die die Phagozytose fördernde
bzw. vermindernde Wirkung von Substan-
zen."
Dtsch. med. Wschr. I, 130 (1918).
- HALPERN, B.N., S. STIFFEL, G. BIOZZI, G. BENACERRAF
1. "Mesure de l'activité granulope-
tique du système reticulo-endothelial
à l'aide du saccharate d'oxyde de fer
chez le Rat. (D)."
2. "Etude quantitative de l'activité
granulopetique du système réticulo-
endothelial chez la cabage (B) et le
souris (C)."
3. "Détermination des constantes de
l'activité granulopetique du système
RE chez le Lapin (A)".
C.R. Soc. Biol. (Paris) 148, 240; 318;
431; 486 (1959).

- HAMBURGER, H.J. "Physikalisch-chemische Untersuchungen über Phagozyten." Bergmann, Wiesbaden (1912).
- HANKE, H. "Experimentelle Untersuchungen biologischer Abwehrvorgänge bei Thoriumdioxidspeicherung des RES." Mitt.I-IV. Z.Ges.exp.Med. 85, 623 u. 653 (1932)
87, 777 (1933)
88, 391 (1933)
- HELD, A. "Die Funktionshemmung des Reticuloendothels." Z.Ges.exp.Med. 88, 733 (1933).
- HELLER, J.H. "Stimulation of the reticuloendothelial system with choline." Science 118, 353 (1953).
- HELLER, J.H. "Physiologic stimulation and inhibition of the phagocytotic function of the reticuloendothelial system." Physiopathology of the RES, Blackwell, Oxford, 1957.
- HERTZOG, A.J. "The phagocytic activity of human leukocytes with reference to their type and maturity." Amer.J.Path.14, 595 (1938).
- HESS, F. "Studien zur unspezifischen Reaktion des Organismus gegenüber dem Strahlensinsult und der Geschwulsterkrankung." Habil.Schrift, Marburg 1960 .
- HIRSCH, J.G. "Biochemical studies on the bactericidal power of phagocytotic cells." Ann.N.Y.Acad.Sci. 66, 382 (1956).
- HIRSCHBERG, N. "Phagocytic activity in leukämia." Amer.J.med.Sci.197, 706 (1938).
- HÖFER, R., H.VETTER "Radiogold und Bromsulphalein-Clearance des Plasmas als klinisches Test der Leberfunktion." In: Fellinger und Vetter: Radioaktive Isotope.
- HUDDLESON, J.F., M.MUNGER "Phagocytic activity of bone marrow cells." Proc.soc.exp.Biol. (N.Y.) 35, 27(1936).
- HYMAN, C., R.L.PALDINO "Influence of re-blockade and stimulation on the rate of disappearance of evans-blue from the circulation." Amer.J.Physiol.179, 594 (1954).

- JACOBSTHAL, E. "Über Phagozytoseversuche mit Myeloblasten, Myelozyten und eosinophilen Leukozyten".
Virchows Arch. path. Anat. 234, 12 (1921).
- v. JANSKO, W. "Die Wirkung der von Kolloiden absorbierten Stoffe auf das RES als neuer pharmakologischer Wirkungstypus."
Z. exp. Med. 56, 135 (1927).
- v. JANSKO, W. "Pharmakologische Beeinflussung des Reticuloendothels."
Klin. Wschr. 10, 537 (1931).
- JERSILD, M. "Phagocytic activities of various of leukocytes."
Acta med. scand., Suppl. 213, 238 (1948).
- JOLY, M., E. BARBU "Étude sur la biréfringence d'écoulement de la dénaturation thermique de la sérum-albumine."
Bull. Soc. chim. biol. (Paris) 31, 1642 (1949).
- JONES, H. B., C. J. WROBEL, W. R. LYONS
"Method of distributing beta-radiation of the reticulo-endothelial system and adjacent tissues."
J. clin. Invest. 23, 783 (1944).
- JONES, J. W., G. L. BRODY, R. ONEAL, R. F. HAIMES
"Verlängerung von Hautomotransplantaten bei Kaninchen bei Verwendung von Cyclophosphamid."
J. surg. Res. 3, 189 (1963).
- JOESPH, K. "Untersuchungen über Speicherfunktion und Strahlenbiologie der phagozytierenden Zellen in der Kaninchenlunge."
Inaug. Diss., Marburg 1965.
- MC JUNKIN, F. A. "The origin of the phagocytic mononuclear cells of the peripheral blood."
Amer. J. Anat. 25, 27 (1919).
- KELLY, L. G., DOBSON, E. L., FINNEY, C. R.
"Proliferation of the reticuloendothelial system in the liver."
Amer. J. Physiol. 198, 1134 (1960).
- KIYONO, K. "Die vitale Karminspeicherung. Ein Beitrag zur Lehre von der vitalen Färbung mit besonderer Berücksichtigung der Zelldifferenzierung im entzündlichen Gewebe."
Jena 1914.

- KLEMENCIC, F., B. SJÖSTRÖM "Der Einfluß von Dextran (Macrodex) infusionen auf die Antikörperbildung bei Kaninchen."
Acta Soc.Med.upsalien.59, 12 (1953).
- KOGA, Y. "Über die Wechselbeziehungen zwischen den Veränderungen des Farbstoffspeicherungsvermögens des reticuloendothelialen Systems, der Hämobacterizide und des Mineralstoffgehaltes der Gewebe bei bestrahlten Kaninchen."
Strahlentherapie 47, 201 (1933).
- V.KRESS, H. "Über Phagocytose."
Münch.med.Wschr.79, 1631 (1932).
- KROCK, H. "Circulatory studies in liver cirrhosis."
Acta med.scand., zu Bd.156 Suppl.318 (1956).
- KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN "Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie"
Georg Thieme, Stuttgart 1964.
- LAHR, T.N., R. OLSEN, G.J. GLEASON, D.L. TABERN "Animal distribution of colloids of Au 198, P 32 and Y 90: An improved method of tissue assay for radioactivity."
J.Lab.clin.Med.45, 66 (1955).
- LAMBERS, K. "Über den Einfluß zystostatischer Behandlung auf Granulozyten."
2.Int.Symp.f.Chemoth., Neapel III, 102, (1961).
- LAURENTACI, G., NERINI, V. "Die Wirkung von Cyklophosphamid auf das Überleben von Homoplastiken der Haut."
G.ital.Chir. 18 (1962).
- LETTERER, E. "Über die Wirkung von elektrokolloidalem Kupfer auf das RES."
Klin.Wschr. 12, 597 (1933).
- LETTERER, E. "Histologische und experimentelle Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Funktionsproben des RES. I. und II. Mitt."
Z.exp.Med.93, 89 (1934).
- LETTERER, E. "Allgemeine Pathologie. Grundlagen und Probleme."
G.Thieme, Stuttgart 1959.

- LEWIS, L.A. "Effect of repeated injections of Thorotrast on antibody production." Amer.J.Physiol.179, 285 (1954).
- LITTLE, R.G., H.B.KELLY "The removal of radioactive gold colloid by the perfused mammalian liver." Amer.J.Physiol.173, 265 (1953).
- LUMBARSCH, O. "Phagocytose." Klin.Wschr.4, 1248 und 1886 (1925).
- LUTZMANN, L., DEPPE, H.D. "Über den Einfluß von Cyclophosphamid und Trenimon auf die Ak-Bildung bei der Ratte." Z.Hyg.Infekt.-Kr.148, 458 (1962).
- DI LUZIO, N.R. "Effect of x-irradiation and choline on the reticuloendothelial system of the rat." Amer.J.Physiol.181, 595 (1955).
- METSCHNIKOFF, E. "Untersuchungen über die mesodermalen Phagocyten einiger Wirbeltiere." Biol.Zbl.3, 560 (1883).
- MISCHTSCHENKO, J.P. "Versuchsergebnisse bezüglich des Einflusses der Röntgenstrahlen auf die Funktionen des reticuloendothelialen Systems." Strahlentherapie 32, 154 (1929).
- MUDD, E.B.H., S.MUDD "The process of phagocytosis. The agreement between direct observation and deduction from theory." J.gen.Physiol.16, 625 (1933).
- MUDD, S., M.MC CUTCHEON, B.LUCKE "Phagocytosis." Physiol.Rev.14, 210 (1934).
- MÜLLER, O. zitiert nach: GERHARTZ, H., D.ALGEN-STAEDT, D.KESSEL "Grundlagen zur Chemotherapie mit Endoxan." Internist (Berl.) 6, 278 (1960).
- NETTER, H. "Theoretische Biochemie." Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959, S.732.
- NEUKOMM, S., P.L.LERCH, O.JALLUT "Physicochemical factors governing the phagocytosis functions of the RES." Physiopathologie of the RES, Blackwell Oxford 1957.

- NEURATH, H., G. R. COOPER, J. O. ERICKSON
 "The shape of protein molecules. (II. Viscosity and Diffusion Studies of native Proteins.)"
 J. biol. Chem. 138, 411 (1941).
- NÖLLER, H.-G. "Die Speicherung radioaktiver Kolloide als Funktionsprobe des RES."
 Ärztl. Forsch. 10, 373 (1956).
- OBEBLAD, E., E. L. DOBSON, A. M. ODEBLAD, H. B. JONES
 "Autoradiographic study of the distribution of radioactive particulate chromic phosphat in liver, spleen and lung of the mouse."
 Amer. J. Physiol. 181, 210 (1955).
- PARSON, F. M., C. MARKLAND, F. P. RAPER, M. FOX
 "Transplantation einer Leichenniere."
 Brit. med. J. I, 930 (1963).
- PERSSON, B. H. "Distribution of Dextran in the Tissues of Rabbits."
 Nature (Paris) 170, 716 (1952).
- MC PHEE, J. W., E. S. WRIGHT "Experimentelle Lungen-transplantationen."
 Lancet I, 192 (1964).
- v. PHILIPSBORN "Phagozytoseversuche an Leukozyten von gesunden und kranken Menschen."
 Dtsch. Arch. Klin. Med. 145, 351 (1924).
- POHLE, E. A., G. RITCHIE "Histological studies of the liver, spleen and bone marrow in rabbit following the intravenous injection of thoriumdioxid."
 Am. J. Roentgenol. 231, 512 (1934).
- PONDER, E. "Physical factors involved the phagocytosis review."
 Protoplasma (Berlin) 3, 611 (1928).
- PONDER, E. "The influence of surface charge and of cytoplasmic viscosity on the phagocytosis of a particle."
 J. gen. Physiol. 11, 757 (1928).
- RANDERATH, E., M. SCHLESINGER "Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Thorotrast im Tierkörper."
 Z. exp. Med. 80, 245 (1932).
- RHUMBLER, L. "Das Protoplasma als physikalisches System."
 Ergebn. Physiol. 14, 431 (1914).

- RIDELL, A.G., D.B. GRIFFITHS, J.M. MC ALISTER, S.B. OSBORN
 "The measurement of liver blood flow with colloidal radiogold."
 Clin.Sci.16, 315 (1957).
- RISCHKE, K. "Über die Beeinflussung der leukocy-
 tären Phagocytose durch Eingriffe am RES."
 Frankf.Z.Pathol.46, 557 (1934).
- ROHR, K. "Das menschliche Knochenmark."
 Thieme, Stuttgart 1940/1949.
- SASLAV, S., C.A. DOAN "The role of phagocytosis on
 resistance as related to age of granu-
 locytes following primary and secondary
 reinfection studies with hemolytic
 streptococci in maccacus rhesus."
 J.Lab.clin.Med.52, 878 (1947).
- SAVCHENKO, J.G. "Theory of Phagocytosis."
 Arch.d.sc.biol.Petersburg 15, 418
 (1910).
- SCHMIDT, L., F. SCHENNETTEN "Zur klinischen Toxikolo-
 gie des Stickstofflostes."
 Z.ges.inn.Med.11, 477 (1956).
- SCHÖNING, A. "Über das reticuloendotheliale System
 unter Röntgeneinwirkung und seine Be-
 ziehung zum Röntgenkater."
 Strahlentherapie 33, 55 (1929).
- SCHWARZ, E. "Die Lehre von der allgemeinen und
 örtlichen Eosinophilie."
 Ergebn.allg.Path.path.Anat.17, 138 (1914)
- SCHWARTZKOPFF, W. "Zur Wirkung von Dextran als Plasma-
 expander."
 Z.klin.Med.157, 156 (1962).
- SCHWIENHORST, M. "Untersuchungen über den Einfluß von
 Röntgenbestrahlungen auf die Kokken-
 phagocytose im Reticuloendothel."
 Beitr.path.Anat.81, 275 (1928).
- SELLEI, C., Z. ANTALOCZY "Über den Wirkungsmechanismus
 der Lostverbindungen, unter besonderer
 Berücksichtigung von B.C.M., einer
 neuartigen zellteilungshemmenden Sub-
 stanz."
 Wien.Z.Inn.Med.37, 337 (1956).
- SHEPPARD, C.W., WELLS, P.F. HAHN, GOODELL
 "Studies of the distribution of intra-
 venously administered colloidal sols
 of manganese dioxyd and gold in human
 beings and dogs, using radioactive
 isotopes."
 J.Lab.clin.Med.32, 274 (1947).

- SHEPPARD, C.W., G. JORDAN, P.F. HAHN
"Disappearance of isotopically labeled gold colloids from the circulation of the dog."
Amer.J.Physiol.164, 345 (1951).
- SIEGMUND, H.
"Speicherung durch Reticuloendothelien, zelluläre Reaktion und Immunität."
Klin.Wschr.II, 2566 (1922).
- STEMBRIDGE, V.A., R.M. KINSLEY, W. GIBBS
"Autoradiographic distribution of intravenous colloidal gold in the rat.
Lab.Invest.2, 349 (1953).
- STENDER, H.S., D. STRAUCH, H. WINTER, W. TEXTOR
"Die Wirkung des Cyclophosphamids bei fraktionierter oder massierter Dosierung auf die Ak-Bildung."
Arzneimittel-Forsch.13, 1031 (1963).
- STOCKINGER, W., W. MAASSEN
"Die Abhängigkeit der Phagozytose vom Differenzierungszustand der leukozytären Zellbilder."
Z.exp.Med.97, 234 (1935).
- STREICHER, H.-J., K. EBERHARDT, W. KIRMES
"Hemmen Plasmaexpander die Leukocytenausschwemmung aus dem Knochenmark?"
Langenbecks Arch.Klin.Chir.311, 252 (1965).
- STRUMIA, M.M., F. BOERNER
"Phagocytic activity of circulating cells in the various types of leukemia."
Amer.J.Pathol.13, 335 (1937).
- SUTTON, W.R., H.B. GRIFFITH, F.W. PRESTON
"Wirkung von Krebs-Chemotherapeutika auf das Überleben von Haut-Homotransplantaten."
Surg.Forum 12, 117 (1961).
- TERRY, R., C.L. YUILE, A. GOLODETZ, C.E. PHILLIPS, R.R. WHITE
"Metabolism of Dextran-a Plasma Volume Expander."
J.Lab.clin.Med.42, 6 (1953).
- THORSEN, G.
"Dextran - Neure Untersuchungen über die Eigenschaften dieses Präparates."
Nord.Med., 40, 2374 (1948).
- TULLIS, J.L., D.M. SURGENOR
"Phagocytosis-promoting-factor of plasma and serum."
Ann.Acad.Sci.66, 386 (1956).

- TURNER, F.P., B.C. BUTLER, M.E. SMITH, J. SCUDDER
"Dextran- an experimental Plasma Substitute."
Surg. Gynec. Obstet. 88, 661 (1949).
- VETTER, H., R. FALKNER, A. NEUMAYR
"The disappearance rate of colloidal radiogold from the circulation and its application on the estimation of liver blood flow in normal and cirrhotic subjects."
J. clin. Invest. 33, 1594 (1954).
- WARNER, G.F., E.L. DOBSON "Disturbance in the reticuloendothelial system following thermal injury."
Amer. J. Physiol. 179, 93 (1954).
- WEIKEL, J.H. (JR), L.M. LUSKY
"Pharmacology of the reticuloendothelial system. Blockade by polyvinylpyrrolidone (PVP) as measured with radiochromic phosphate in the rabbit."
J. Pharmacol. exp. Ther. 118, 148 (1956).
- WEINBERG, M., P. SEGUIN "Recherches biologiques sur l'eosinophilie."
Ann. Inst. Pasteur 29, 223 (1915).
- WIEDERSHEIM, M. "Über die Pharmakologie von wasserlöslichen Polysacchariden und Polysaccharidderivaten."
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 217, 107 (1953).
- ZACHERL, K. "Über die Bedeutung des reticuloendothelialen Apparates bei der Röntgenbestrahlung des Collumcarcinoms."
Strahlenther. 33, 515 (1929).
- ZICKFELD, D. "Der Einfluß von Ganzkörper- und Leberbestrahlungen auf die Funktion des reticuloendothelialen Systems."
Inaug. Diss., Marburg 1963.

Lebenslauf

Am 17. Dezember 1937 wurde ich, Margot Beinke, als erste Tochter des Kreisberufsschuldirektors Hermann Beinke und seiner Ehefrau Luise geb. Voß in Rinteln a.d.Weser geboren.

Von Herbst 1944 bis Ostern 1949 besuchte ich die Volksschule in Rinteln und wurde anschließend in das Progymnasium für Mädchen in Rinteln aufgenommen. Ostern 1955 wechselte ich in die neusprachliche Abteilung des Gymnasium Ernestinum ebenfalls in Rinteln über und bestand an dieser Schule am 26. Februar 1958 die Reifeprüfung.

Da es ursprünglich mein Wunsch war, Gewerbelehrerin zu werden, verbrachte ich, wie es für diese Ausbildung vorgeschrieben ist, ein praktisches Jahr, indem ich jeweils mehrere Monate im Haushalt, in einer Krankenhausgroß- und Diätküche, in der Krankenpflege und in einer Damenschneiderinnenwerkstatt tätig war.

Im Sommersemester 1959 begann ich das Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg und bestand im Frühjahr 1960 die naturwissenschaftliche sowie im Herbst 1961 die ärztliche Vorprüfung. Während meines klinischen Studiums verbrachte ich zwei Semester an der Universität Hamburg, kehrte zum Abschluß des Studiums nach Marburg zurück und bestand am 14. Oktober 1965 die ärztliche Prüfung.

In der Folgezeit war ich mit kurzen Unterbrechungen als Medizinalassistentin 9 1/2 Monate in der Dermatologischen Klinik der Universität und 3 Monate in der Universitäts-Kinderklinik in Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten

in Marburg:

Ammon, Beckmann, Berendes, Bickel, Bock, Braun-Falco,
Bücher, Dimroth, Dittrich, Dölle, Eggstein, Exner,
Gedigk, Golenhofen, Graul, Gross, Hamm, Hartmann,
Hensel, Hess, Hildebrandt, Hornung, Huber, Hundes-
hagen, Jacob, Kessel, Kessler, Knauff, Lang, Linneweh,
Löhr, Lübbers, v. Manger-König, Mahr, Martini, Marx,
Mattes, Maurath, du Mesnil de Rochemont, H.A.Müller,
Niessing, Nieth, Oehme, Oehmig, Oksche, Petry, Rodeck,
Sauer, Schiff, Schleyer, W. Schmid, H. Schmitz, Schwai-
ger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Stein,
Straub, Streicher, Vogell, Vogt, Walcher, Wendt,
Würterle.

in Hamburg:

Bartelheimer, Bürger-Prinz, Dietel, Gusek, Horatz,
Kracht, Krauspe, Lassrich, Lindner, Malorny, Papst,
Schäfer, Schuchardt, Schubert, Seelemann, Stelzner,
Swart, Waller, Wallis, v. Weizsäcker, Zukschwerdt.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. H.-J.
Streicher für die Überlassung des Themas herzlich
danken.

Bei Herrn Professor Dr. Dr. E.H. Graul bedanke ich
mich für sein Interesse an der Arbeit und die Über-
lassung des Isotopenmeßplatzes sowie bei Herrn Dr.
Joseph für den Rat in technischen Fragen.

